Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

EXPERIMENTELLER BEITRAG ZUM VERHALTEN DER HÄMODYNAMIK DES FETTSTOFFWECHSELS UND DES SÄURE–BASEN–HAUSHALTES NACH VOLLBLUTTRANSFUSION BEIM HÄMORRHAGISCHEN SCHOCK

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von

PETER KRUMREY
aus Heidelberg

1981

Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

EXPERIMENTELLER BEITRAG ZUM VERHALTEN DER HÄMODYNAMIK DES FETTSTOFFWECHSELS UND DES SÄURE–BASEN–HAUSHALTES NACH VOLLBLUTTRANSFUSION BEIM HÄMORRHAGISCHEN SCHOCK

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von
PETER KRUMREY
aus Heidelberg

1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. K. Voigt

Berichterstatter: Professor Dr. H. Junger
(Professor Dr. R. Schorer)

---

gedruckt bei Fa. H.- J. Köhler, Reprografischer Betrieb, Tübingen

Meinen Eltern und meiner Frau
in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	
	A. Einführung	1
	B. Fragestellung	1
	C. Literaturübersicht	3
II.	Methodik	
	A. Experimentelles Vorgehen	8
	B. Fettstoffwechsel	12
	C. Säure-Basen Haushalt	15
	D. Statistische Auswertung	18
III.	Ergebnisse	
	A. Änderungen der Hämodynamik	19
	B. Änderungen im Fettstoffwechsel	25
	C. Änderungen im Säure-Basen Haushalt	39
IV.	Diskussion	
	A. Kritik der Methode	47
	B. Diskussion der Ergebnisse	50
V.	Klinische Relevanz	65
VI.	Zusammenfassung	70
VII.	Literaturverzeichnis	71

I. Einleitung

A. Einführung

Die vorliegende tierexperimentelle Arbeit hat zum Ziel, Auswirkungen eines standardisierten hämorrhagischen Schocks und anschließender Transfusion von ACD stabilisierter Vollblutkonserven bzw. Frischblut auf die Hämodynamik, den Fettstoffwechsel und den Säure-Basen-Haushalt des Empfängerorganismus zu untersuchen.

Um eine erfolgversprechende Schockbehandlung durchführen zu können, ist es nicht unwesentlich, schon frühzeitig hämodynamische und metabolische Störungen von Schockpatienten zu erfassen.

Im Gegensatz zum Kohlenhydrat- und Energiestoffwechsel ist nur wenig über Veränderungen der Serumlipide im hämorrhagischen Schock sowie in ACD stabilisierten Vollblutkonserven und deren Auswirkungen auf die metabolische Situation des Empfängerorganismus bekannt.

Wichtigstes therapeutisches Mittel jeder Schockbekämpfung ist der möglichst rasche Ausgleich des Volumendefizits. Trotz bekannter Nachteile stellt die Gabe von Blut im hämorrhagischen Schock immer noch das Mittel der Wahl dar, denn Blutersatzmittel werden nur bis zu einem Hämatokrit von ca. 30% ohne Sauerstoffmangelerscheinungen toleriert (75). Außerdem ist es bis heute noch nicht gelungen, ein den Erythrozyten adäquates Substrat zu entwickeln, das die Aufgaben des O_2-Transportes und die CO_2-Elimination aus dem Gewebe übernehmen könnte.

Eine Massivtransfusion von Blut und Blutbestandteilen stellt jedoch einen schweren Eingriff in die Integrität des Organismus dar und geht oftmals mit erheblichen Nebenwirkungen und metabolischen Störungen einher.

B. Fragestellung

Das bislang ungelöste Problem in der Schockforschung besteht darin, daß man in vielen Fällen trotz Kenntnis vieler Einzelfaktoren noch immer den Zustand des refraktären Schocks begegnet. Im Gegensatz zum reversiblen Schock, der dadurch gekennzeichnet ist, daß sich schockbedingte Störungen durch körpereigene Regulationen oder therapeutische Maßnahmen ohne Organschädigungen korrigieren lassen, ist der refraktäre Schockzustand therapeutisch nicht mehr beeinflußbar.

Obwohl es eine exakte Abgrenzung einzelner Schockstadien nicht gibt, kann man zur besseren Beurteilung der nach Massivtransfusionen auftretenden hämodynamischen Veränderungen das Schockgeschehen in 3 Stadien einteilen (87, 103, 135, 153).

Im sogenannten kompensatorischen Stadium bleibt trotz eines kontinuierlichen Blutverlustes der arterielle Mitteldruck unverändert infolge einer Mobilisation von Volumenreserven aus den Kapazitätsgefäßen.
Im protrahierten Stadium kommt es über eine "sympathiko--adrenerge" Reaktion zu einer Katecholaminfreisetzung, Tachykardie und Vasokonstriktion. Die Entspeicherung der Kapazitätsgefäße und die Umverteilung führt zu einer sogenannten Kreislaufzentralisation des Herzzeitvolumens (HZV) auf Kosten der peripheren Gewebsversorgung (1, 46, 135, 153).
Mikrozirkulationsstörungen bedingen letztendlich irreparable Schädigungen lebenswichtiger Organe. Der Schock erreicht sein refraktäres Stadium.

Uns stellte sich die Frage, ob eine Frischbluttransfusion im akuten Entblutungsschock sich nicht günstiger auf die Hämodynamik und den intermediären Stoffwechsel der Versuchstiere auswirken würde als die Gabe von länger gelagertem Konservenblut. Könnte damit ein "Hineingleiten" in ein refraktäres Schockstadium verhindert werden?

Gibt es Veränderungen von uns untersuchter Parameter, die auf einen Zustand der Irreversibilität hinweisen?

Der Volumenmangel im Trauma spielt auch in der Pathogenese des sogenannten Fettemboliesyndroms eine entscheidende Rolle. Ungeklärt ist dabei der Einfluß von Fettstoffwechselstörungen im Schock und nach Massivtransfusion.

Die toxische Wirkung erhöhter unveresterter Fettsäuren (UFS) im Serum auf das Lungengewebe wird diskutiert (29, 30).

Um über eine mögliche Störung der Lungenfunktion eine Aussage machen zu können, nahmen wir die Bestimmung der Blutgase mit in unser Programm auf.

Massivtransfusionen bedeuten ebenso eine Belastung des Säure-Basen-Haushalts und führen bei Zufuhr innerhalb eines kurzen Zeitraums zu metabolischen Veränderungen. Wird eine metabolische Azidose nicht kompensiert und bleibt trotz therapeutischer Bemühungen bestehen, ist eine irreversible Schädigung lebenswichtiger Organe wahrscheinlich.
Wir fragten uns, ob eine Verabreichung länger gelagerten Konservenbluts nicht zu einer Vertiefung der im Entblutungsschock bestehenden metabolischen Azidose führen würde.

Da man an Schockpatienten nur im begrenzten Ausmaß Eingriffe oder Messungen durchführen kann, war es notwendig, zur Klärung dieser Fragestellungen auf das Tierexperiment zurückzugreifen.

C. Literaturübersicht

Hämodynamische Veränderungen im Entblutungsschock sind dem Kliniker als Symptomenkomplex weitgehend bekannt und wurden vielfach beschrieben.
Der im hämorrhagischen Schock durch den Abfall des HZV zu erwartender Blutdruckabfall wird zunächst durch einen Anstieg des peripheren Widerstandes kompensiert. So bleibt trotz kontinuierlichem Blutverlusts der arterielle Mitteldruck über längere Zeit unverändert (33, 102, 103).
Erst ein akuter Blutverlust von ca. 25% führt zu einem Blutdruckabfall (11).
Einen höheren Blutverlust ohne Blutdruckabfall beobachtet man bei sukzessiver Entblutung infolge eines transkapillären Flüssigkeitseinstroms aus dem interstitiellen Raum, was einen vorübergehenden Volumenersatz bewirkt.

Hardaway (78), der den Schock in ein frühes und spätes reversibles sowie in ein refraktäres Stadium mit fliessendem Übergang in eine Irreversibilität einteilte, beobachtete im frühen Schockstadium einen durch die katecholamininduzierte Vasokonstriktion bedingten erhöhten Blutdruck. Im späten reversiblen Stadium kam es dann infolge der Dilatation von Kapillargefäßen zu einem kontinuierlichen Druckabfall. Im refraktären Schockstadium, charakterisiert durch das Versagen lebenswichtiger Organe wie Herz, Niere, Leber und Lunge, vermochte selbst eine Massivtransfusion eine Kreislaufstabilität nicht mehr herzustellen.

Wiggers (199) konnte bei Hunden im irreversiblen Schockstadium zeigen, daß nach Retransfusion sich Blutdruckwerte und HZV zunächst normalisierten, um dann mit gleichzeitiger Zunahme des peripheren Gefäßwiderstandes allmählich wieder abzufallen.

Das (44) fand im tierexperimentell erzeugten hämorrhagischen Schock einen Abfall des arteriellen Drucks, der mit Beginn der Irreversibilität konstant blieb. Die Herzfrequenz sank zu Beginn der Entblutung kurzfristig ab, um dann mit Fortschreiten des Schocks weiter anzusteigen. Zu einem erneuten, zum Teil drastischen Abfall kam es beim Eintreten des irreversiblen Stadiums.

Auch Chien (35) fand bei Tieren mit hohen Ausgangswerten einen vorübergehenden Abfall der Frequenz zu Beginn der Entblutung.

Jüngste Untersuchungen von Oestern et al. (148) konnten bei entbluteten und wieder auftransfundierten Hunden einen erheblichen Anstieg der Herzfrequenz beobachten, verbunden mit einem ausgeprägten Abfall des HZV, was auch von anderen Autoren bestätigt werden konnte (135, 153).

Infolge einer Abnahme der Myokardkontraktilität kam es auch nach Retransfusion nur zu einem geringen Wiederanstieg des Herzzeitvolumens.
Eine Erhöhung des zentralvenösen Mitteldrucks (ZVD) signalisierte letztendlich ein Versagen des rechten Herzens (79).

Im Gegensatz zum übrigen intermediären Stoffwechsel liegen nur wenige Studien über die Auswirkungen eines Blutverlusts auf den Lipidstoffwechsel vor.

Johnson, Wadström und Svanborg (98, 99, 193, 194) fanden in den Jahren 1956-59 in ihren experimentellen Untersuchungen an Kaninchen einen Anstieg der Gesamtlipide, Triglyceride, Phosphatide, des freien Glycerins und des Cholesterins 24 Stunden nach einem Trauma.
Die Erhöhung der ß-Lipoproteide führte Wadström (193) auf eine erhöhte UFS-Konzentration zurück.

Levenson (119) untersuchte die Plasmalipide im Tourniquet-Schock von Kaninchen und konnte die eben genannten Ergebnisse bestätigen.

Shoemaker (177) und Migone (137) fanden 1961/62 nach wiederholten Entblutungen erhöhte Werte der Gesamtlipide, Lipoproteide, Triglyceride, Phosphatide und des Cholesterins mit einem Maximum am 4. posttraumatischen Tag.

Zehn Jahre später konnten Huth (95) und Hutschenreiter (96) am traumatisierten Kaninchen nach einem initialen Abfall der Triglyceride eine signifikante Erhöhung der Triglyceride, des freien Glycerins und der UFS im Plasma zeigen.

Experimente der letzten Jahre weisen allerdings auf unveränderte, bzw. abfallende Lipidkonzentrationen, wie der ß-Lipoproteide, Phosphatide und des Cholesterins hin (12, 34, 11, 124, 134, 138, 182, 188).

Triglyceridbestimmungen im traumatischen Schock, die von den verschiedensten Untersuchern durchgeführt worden sind, zeichneten sich zwar durch große Schwankungen aus, in der Regel kam es jedoch zu keinen signifikanten Veränderungen (16, 133, 134, 188, 194).

Carlson (31) führte einen erhöhten Triglyceridspiegel in der Leber auf die erhöhte UFS-Konzentration zurück. UFS werden über den Energiebedarf hinaus mobilisiert und in der Leber zu Triglyceriden reverestert, was auch Mays (131) bestätigen konnte.

Durch die katecholaminstimulierte Lipolyse im Schock erwartete Kovách (112) einen erhöhten Glycerinspiegel als Ausdruck einer erhöhten lipolytischen Aktivität.

Andere Autoren (163, 167) fanden nach einem initialen Anstieg einen Abfall der Glycerinkonzentration, was auch von weiteren Untersuchern (142, 187, 188) bestätigt werden konnte.

Eine deutliche Konzentrationszunahme freier Fettsäuren im hämorrhagischen bzw. traumatischen Schock findet man in der Literatur der Jahre 1955-69 (16, 129, 142, 183, 193, 194, 195).

Coran (41, 42) beobachtete erst 3,5 Stunden nach experimenteller Erzeugung eines hämorrhagischen Schocks eine signifikante Erhöhung der UFS-Konzentration. Dies führte er auf eine verminderte UFS-Clearance und auf eine herabgesetzte Perfusion metabolisch aktiver Gewebe zurück.

Eine Reihe anderer Untersucher fanden entweder keine Veränderungen oder einen Abfall freier Fettsäuren im Blut (32, 111, 155, 158, 164, 167, 182).

Farago (60) beobachtete eine Abnahme der UFS-Konzentration nach raschem Entbluten, während er einen Anstieg bei allmählichem Blutentzug beschrieb.

Bond et al. (17) konnten nach initialem Anstieg einen Abfall freier Fettsäuren demonstrieren. Die niedrigste Konzentration fanden sie zum Zeitpunkt des größten Blutverlusts. Nach Retransfusion kam es zwar wieder zu einem Anstieg, die Ausgangswerte wurden jedoch nicht wieder erreicht.

Kashyap et al. (104), die Kaninchen und Hunde in einen hämorrhagischen Schock versetzten, berichteten über einen signifikanten Abfall der UFS im Serum, im Fettgewebe fanden sie dagegen eine hohe Konzentration. Die Gabe von α-Blockern vor der Entblutung führte zu einem Anstieg der UFS-Konzentration im Blut.

Birke et al. (16) nahmen an, daß eine dem Körperbedarf überschreitende Mobilisation freier Fettsäuren pathologische Veränderungen durch erhöhte Fettablagerungen in den unterschiedlichsten Organen verursachen könnte.

Auch Hillmann (84) und Hutschenreiter (96) wiesen darauf hin, daß eine Anhäufung von Serumlipiden durch Hypovolämie und Azidose bedingt, zum pathologischen Bild einer Fettembolie beitragen könnte.

Auch eine Reihe anderer Autoren (32, 45, 116) beobachteten nach Blutverlusten eine Fetteinschwemmung in die Lunge.

Peltier (152), Moylan (143) und Collins (39) führten die Lungenschädigung und kapilläre Endothelzerstörung auf die Toxizität der Hydrolyseprodukte embolischer Triglyceride und freier, ungebundener Fettsäuren im Serum zurück.

Außerdem konnten Haider und Mitarbeiter (76) zeigen, daß ein Kontakt des Surfactant mit freien Fettsäuren zu einer Inaktivierung der Surfactant-Funktion führte.

Über das Verhalten der Serumlipide in ACD-stabilisierten Vollblutkonserven liegen nur wenige Untersuchungen vor. Elmendorff und Vallee (58) sowie Braun (22) fanden bei ihren Untersuchungen über den Abbau der Plasmalipide im Konservenblut eine von der Lagerungsdauer abhängige Konzentrationszunahme freier Fettsäuren.
Diese Beobachtungen stimmten mit denen von Mühlfellner et al. (144) überein, die nach 7tägiger Lagerung einen Anstieg der UFS um 43% ihres Ausgangswerts feststellen konnten.
Verluste von Membranlipiden im Konservenblut werden beschrieben (142).

Junger (101), der den Fettstoffwechsel von 331 Vollblutkonserven während einer Lagerungsdauer von 21 Tagen untersuchte, fand keine signifikanten Konzentrationsveränderungen freier Fettsäuren, des Gesamtglycerins, der Triglyceride, Phosphatide, ß-Lipoproteide und der Gesamtlipide. Während sich das Gesamtcholesterin an der untersten Normgrenze bewegte, kam es zum signifikanten Anstieg des freien Glycerins.

Neben metabolischen Entgleisungen findet man im hämorrhagischen Schock und nach Massivtransfusion auch Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt, wobei die Lunge in Hinblick der klinischen Relevanz einer respiratorischen Insuffizienz eine zentrale Stellung einnehmen dürfte.

Beobachtungen von Carey et al. (30) wiesen auf eine dekompensierte metabolische Azidose im hämorrhagischen Schock hin. Die Schockazidose ist Folge eines hypoxisch gestörten Stoffwechsels unter gleichzeitig verminderter Nieren- und oftmals Lungenfunktion (102) und ist gekennzeichnet durch einen Abfall des pH, des Bicarbonats und einem reaktiven Abfall des pCO_2 (36, 44, 47, 120, 173).

Ein gesteigerter Fettsäureumsatz kann über vermehrt anfallende Ketokörper zu einer Vertiefung der im hämorrhagischen Schock zu beobachteten metabolischen Azidose beitragen (179, 180).

Eine respiratorische Alkalose fanden Cloutier, Berman und Hardaway (14, 36, 77) in ihren Experimenten als Folge einer kompensatorisch wirkenden Hyperventilation.

Über eine mit der Schockdauer zunehmenden AV-Differenz der O_2-Sättigung berichteten Chien, Kim und Das (35, 44, 105)

Kirchheim (108) untersuchte die Säure-Basen Veränderungen im hämorrhagischen Schock von Hunden und fand ein erheblich erniedrigtes arterielles pCO_2 infolge einer Hyperventilation der Tiere. Ein Anstieg während der Reinfusion konnte den Ausgangswert nicht erreichen.
Bis zum Zeitpunkt des größten Blutverlusts blieb der pH zunächst unverändert, um dann relativ rasch abzufallen. Die Reinfusion führte zu einem leichten Wiederanstieg. Eine signifikante Änderung des arteriellen pO_2 konnte Kirchheim nicht beobachten im Gegensatz zu einem raschen Abfall des Standard-Bicarbonats mit Beginn der Entblutung.

Nach Transfusion größerer Mengen von Konservenblut fanden Gandry et al. (69) einen Abfall des Bicarbonats im Empfängerorganismus infolge der Abpufferung saurer Stoffwechselprodukte wie Citrat und Laktat.

Entgegen vielfach geäußerter Vermutungen beobachteten viele Autoren (37, 69, 170, 171) keine Intensivierung der im hämorrhagischen Schock bereits bestehenden metabolischen Azidose nach Gabe von Konservenblut.

Veränderungen des Säure-Basen-Haushalts in ACD-stabilisierten Vollblutkonserven wurden von Gruber (75), Österud (149), Schweizer (170), Stoeckel (185) und Eckart (55) beschrieben und bestehen in einer Erniedrigung der Sauerstoffsättigung, des pO_2 und des Standard-Bicarbonats sowie des Base Excess, der Werte bis -25 erreichte. Der pH-Wert fiel mit der Dauer der Lagerung laufend ab und erreichte nach 21 Tagen Werte um 6,5. Der pCO_2 war stark erhöht (18, 55, 69, 180).

II. Methodik

A. Experimentelles Vorgehen

Vorbemerkungen:

Zur Standardisierung des experimentell erzeugten hämorrhagischen Schocks bedienten wir uns einer modifizierten Methode nach Wiggers (199). Die Besonderheit bestand in der Möglichkeit der Tiere nach Aufrechterhaltung eines konstanten Blutdrucks von 50 Torr zu kompensieren, so daß die mittleren Blutdruckwerte zum Zeitpunkt der Transfusion annähernd 60 Torr betrugen.

In der Regel reichen 40% der Gesamtblutmenge (30 ml/kg KG) aus, um einen Blutdruckabfall auf 40-50 Torr zu erreichen. Die Entblutungsmenge auf der Basis des Körpergewichts zu bestimmen, stößt jedoch auf Schwierigkeiten. Da für die Gewebsdurchblutung das Residualvolumen von Bedeutung ist, dessen Volumen von einem Influx extravasaler Flüssigkeit im Schock mitbestimmt wird, gibt das Verhältnis von Blutvolumen zu Körpergewicht oftmals eine irreführende Information.

Neben dem Residualvolumen spielt die Dauer der Hypotension bei der Manifestation eines Schockzustandes eine entscheidende Rolle. Um vergleichende Studien anstellen zu können, mußte eine konstante Schockdauer erreicht werden.

Zur Herbeiführung eines kontrollierten Blutverlusts ist allgemein eine Katheterisierung der Arteria femoralis üblich. Um eine Bakteriämie zu vermeiden, ist eine saubere, möglichst sterile Technik wünschenswert. Eine streng sterile Technik ist jedoch nicht erforderlich, da sie schon in früheren Experimenten keinen Einfluß auf das Ergebnis hatte.

Ein intermittierender Blutentzug ist mühsam und zeitraubend und bietet keine Vorteile gegenüber einer kontinuierlichen Entblutung (64). Ob langsam oder schnell entblutet werden soll, ist noch nicht geklärt.
Die Entblutungsgeschwindigkeit variiert zwischen 5 und 80 Minuten in den Experimenten anderer Autoren (57, 64, 175).

Über das Blutvolumen, dessen es letztlich bedarf, den Tod eines Tieres herbeizuführen, werden unterschiedliche Angaben gemacht. Mollison (142) berichtete über unterschiedliche Toleranzbreiten bei den von ihm untersuchten Tiergattungen. Ein akuter Blutverlust von annähernd der Hälfte der Gesamtblutmenge dürfte den Tod zur Folge haben.

Mollison (142) berichtete von einer Sterblichkeit von 50% bei einem Blutverlust von 40%. Bei Ehrlich (57) starben hier bereits 100% der Tiere. Fuchsig (67) kam auf eine Mortalität von 72% bei Blutverlusten zwischen 30 und 50%. Die abweichenden Ergebnisse dürften durch eine unterschiedliche Schockdauer zu erklären sein, wie Simeone (178) in seinen Experimenten nachweisen konnte.

Durchführung:

Alle Tierversuche wurden in den Wintermonaten November bis März bei Zimmertemperatur durchgeführt.
Zum Experiment gelangten 40 etwa 8 Monate alte Kaninchen vorwiegend männlichen Geschlechts mit einem mittleren Körpergewicht von 3,8 kg.
24 weitere Tiere wurden zur Gewinnung von Blutkonserven entblutet.
Die Tiere, die einheitlich mit Hasenmischfutter ernährt wurden, kamen nüchtern zum Versuch.

Um Einflüsse der Narkose auf die im Experiment gewonnenen Ergebnisse zu erfassen, wurde den Tieren vor Einleitung der Narkose eine Blutprobe aus der Ohrarterie zur Bestimmung der Blutgase und des Säure-Basen-Haushalts entnommen.

Über eine Ohrvene wurden die Versuchstiere anschließend mit durchschnittlich 37 mg/kg KG Pentobarbital-Natrium narkotisiert. Nachinjektionen waren nicht notwendig.
Die Tiere atmeten während der Versuche spontan.

Nach Fixierung in Rückenlage auf einem vorgefertigten Operationstisch und Anlegen von EKG-Elektroden zur Überwachung der Herztätigkeit wurden die vasa femoralia beider Leistenbeugen freipräpariert.
Dünne Polyäthylenkatheter wurden beidseits bis in die Aorta abdominalis bzw. Vena cava inferior eingeführt.

Zur fortlaufenden Messung wurden Arterien- und Venendruckmesser nach Nullabgleich am Oscilloskop über Dreiwegehähne mit einem Arterien- und Venenkatheter verbunden.
Der arterielle und venöse Mitteldruck wurden direkt über Statham-Druckelemente gemessen, am Oscilloskop aufgezeichnet und mit einem Vierkanalschreiber registriert.

Die rektale Temperaturmessung erfolgte mittels einer Sonde. Trotz der Bemühungen, die Raumtemperatur konstant zu halten, kam es zu einem steten Abfall der Körpertemperatur während unserer Experimente.

Ein arterieller Katheter diente der Entblutung und der Blutentnahmen, ein weiterer venöser Katheter zur Bluttransfusion.

Nach Entnahme der ersten arteriellen Blutprobe (Ausgangswert) wurden die Tiere in eine ACD-Stabilisator enthaltende Konserve entblutet.
Bei einer durchschnittlichen Entblutungszeit von 30 Minuten wurden etwa 40% (30 ml/kg KG) des Gesamtblutvolumens oder 2,4% des Körpergewichts entzogen.

Ein arterieller Mitteldruck von 50 Torr wurde für 30 Minuten aufrechterhalten.

Nach Entnahme arterieller Blutproben zur Bestimmung der Schockwerte (2. Abnahme) wurde ACD-stabilisiertes Vollblut transfundiert.

Die reinfundierte Menge betrug 80-90% des entbluteten Volumens und wurde innerhalb von 30 Minuten mit einer Geschwindigkeit von 1 ml/kg KG und Minute transfundiert.

45 Minuten nach Transfusionsende erfolgte eine dritte und 65 Minuten darauf eine vierte Blutprobe (Abb. 1).

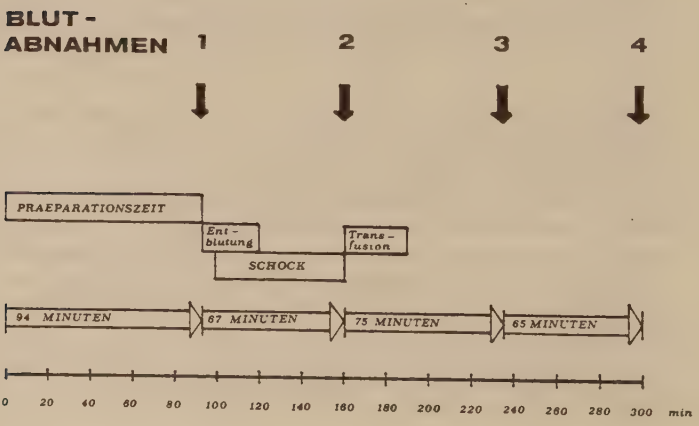

Abb. 1 : Graphischer Überblick der Versuchsanordnung

Nach Versuchsende wurden die Tiere mit einer Überdosis Nembutal® getötet.

Die Gewinnung der Blutkonserven erfolgte an oberflächlich narkotisierten Kaninchen durch Punktion des linken Ventrikels.
Um die Erythrocytenschädigung möglichst gering zu halten, wurde das mit ACD stabilisierte Blut innerhalb einer Stunde abgekühlt, bevor es bei der optimalen Temperatur von 4 °C erschütterungsfrei im Kühlschrank gelagert und kurz vor Transfusionsbeginn im Wasserbad auf Zimmertemperatur wieder erwärmt wurde. Von mehreren Autoren (2, 19, 20) wurde auf die kardiotoxische Wirkung von kaltem Transfusionsblut hingewiesen. Außerdem konnte durch dieses Verfahren durch die natürliche Bakterizidie des Blutes eine Verunreinigung der Konserven gemindert werden (130, 142).
Während der Lagerungsdauer durfte das Blut keine Temperaturveränderungen erfahren, damit eine Zunahme der glykolytischen Aktivität vermieden wurde.

Es wurden zwei Versuchsserien durchgeführt. In Serie I erhielten die entbluteten Kaninchen zehn Tage altes, artspezifisches in ACD stabilisiertes Vollblut reinfundiert, während die Versuchstiere der Serie II mit 2-3 Stunden altem, ebenfalls in ACD stabilisierten Frischblut auftransfundiert wurden.

Als Frischblut diente das Eigenblut der Testtiere, die zuvor in eine ACD-Stabilisator enthaltende Konserve der Fa. Biotest Serum Institut GmbH entblutet wurden.

Die Konserven enthielten 24 ml ACD-Stabilisator U.S.P. XVIII B (13,2g Na-Citrat, 4,4g Acid. citric., 14,7g Glucose-Monohydrat, Aqua dest. ad 1.000 ml).

Für die Blutgasbestimmungen wurden 2 ml Blut mit 0,1 ml Liquemin antikoaguliert. Für die Bestimmung der Lipide wurden 10 ml Blut pro Probe entnommen.
Diese wurden frühzeitig mit 5 000 U/min bei 3 °C zentrifugiert. Der Überstand wurde abpipettiert und bis zur enzymatisch-optischen Bestimmung bei -20 °C tiefgefroren aufbewahrt.

Zur Untersuchung gelangten folgende Parameter:

Lipidstoffwechsel: Gesamtlipide, Triglyceride, Freies Glycerin, Ges. Glycerin, Unveresterte Fettsäuren, ß-Lipoproteide, Phosphatide und das Ges. Cholesterin

Blutgase und Säure-Basen-Haushalt: SO_2, pO_2, pCO_2, pH, Act.-Bicarbonat, Standard-Bicarbonat, Buffer-Base und der Base-Excess

Außerdem wurde der Hämatokrit und das Hämoglobin bestimmt.

B. Fettstoffwechsel

Das Ausmaß der Lipolyse im Schock und nach Transfusion läßt sich durch die Bestimmung des freien Glycerins erfassen, das infolge eines Glycerokinasemangels im Fettgewebe nicht zur Wiederveresterung von Fettsäuren befähigt ist (162), während bei einem entsprechend hohem Glucoseangebot ein Teil der UFS bereits intrazellulär reverestert werden.

Die im Plasma an Albumin gebundenen unveresterten Fettsäuren (UFS) stellen zwar mit einer Konzentration von 0,1 bis 0,7 mval/l die mengenmäßig kleinste Fettfraktion, sind aber auf Grund ihrer metabolischen Aktivität und geringer Halbwertszeit von eminenter Bedeutung.

Die Triglyceride zählen mit den Phosphatiden, dem freien und veresterten Cholesterin zu den mengenmäßig wichtigsten Fettfraktion des Blutes. Zusammen mit den UFS und dem freien Glycerin stellen sie eine wichtige Rolle im Triglyceridzyklus dar (162). Deshalb hat die Triglyceridkonzentration über die Gesamtglycerinbestimmung als weitere Meßgröße des Fettstoffwechsels im Programm Berücksichtigung gefunden.

Die Phosphatide, das Gesamtcholesterin und die ß-Lipoproteide wurden zur Vervollständigung des Lipidstatus ebenfalls bestimmt.

Mit der Gesamtlipidbestimmung läßt sich die Summe der einzelnen Lipidklassen kontrollieren.

Zur Bestimmung der Lipide wurden ausschließlich die "Biochemica-Test-Combinationen" der Fa. Boehringer, Mannheim, verwendet. Sie basieren in der Regel auf dem Prinzip der Lichtabsorption eines an der Reaktion beteiligten Coenzyms.

Sämtliche Konzentrationsangaben erfolgten mit Ausnahme der UFS in mg/100 ml.

Einzelheiten des Vorgehens bei den Analysen sowie der Berechnung entsprechen den Angaben der Arbeitsanleitungen der Fa. Boehringer zu ihren Testpackungen.

Zur photometrischen Bestimmung wurde das Filterphotometer PL 4 nach Zeiss und das Spektralphotometer PM 4 herangezogen. Gemessen wurde bei +25°C.

Für die Bestimmung der Gesamtlipide sind zahlreiche Methoden entwickelt worden. Von diesen gelangte hauptsächlich die Methode nach Zöllner und Kirsch (204) zur Anwendung.

Lipide bilden nach Erhitzen mit konzentrierter Schwefelsäure bei Anwesenheit von Phosphorsäure und Vanillin rosarot gefärbte Verbindungen, deren Farbintensität der Lipidkonzentration proportional ist und photometrisch zwischen 510 und 550 nm gemessen werden kann. Da die übrigen Serumbestandteile diese Reaktion keineswegs stören, ist es möglich, die Bestimmung direkt im Serum ohne vorausgehende Extraktion der Lipide durchzuführen.

Das Verfahren zur Bestimmung der Triglyceride und des Glycerins stützt sich auf Arbeiten von Eggstein und Kreutz (56).

Voraussetzung für die Triglyceridbestimmung ist die Ermittlung des Glycerinsgehaltes.

Die Bestimmung basiert auf folgende Reaktionen:

(1) Triglyceride $\xrightarrow{\text{äthanol. KOH}}$ Glycerin + Fettsäuren

(2) Glycerin + ATP $\xrightarrow[Mg^{++}]{GK}$ Glycero-1-phosphat + ADP

Nach Verseifung wird das entstandene Glycerin (1) unter Einwirkung von Glycerokinase (GK) durch ATP zu Glycerin-1-phosphat phosphoryliert (2).

(3) ADP + PEP $\xrightarrow[Mg^{++}]{PK}$ ATP + Pyruvat

Mittels einer Pyruvatkinase (PK) wird das ebenfalls entstandene ADP durch Phosphoenolpyruvat (PEP) unter Bildung von Pyruvat wieder in ATP übergeführt (3).

(4) Pyruvat + NADH + H^+ $\xrightarrow{LDH}$ Lactat + NAD^+

Die Lactatdehydrogenase (LDH) ist in der Lage, das Pyruvat durch NADH zu Lactat zu hydrieren, dabei wird NADH zu NAD^+ oxydiert (4).

Photometrisch kann die Extinktionsveränderung infolge der NADH-Abnahme gemessen werden. Die verbrauchte NADH-Menge entspricht dem Glyceringehalt.

Unter Berücksichtigung des durch die Verseifung und Neutralisation eingetretenen Verdünnungsfaktors von 8,5 kann man die Konzentration (c) des Gesamtglycerins im Serum folgendermaßen berechnen:

$$c = 149 \cdot \Delta E_{366\ nm} \quad [mg/100\ ml]$$

Die Konzentration des freien Glycerins wird ohne vorhergehende Verseifung ermittelt:

$$c = 17{,}5 \cdot \Delta E_{366\ nm} \quad [mg/100\ ml]$$

Die Berechnung der Triglyceride erfolgt über seinen Glycerinanteil.

Das mittlere Molekulargewicht der Triglyceride im Serum beträgt 885 g/mol, das des Glycerins 92,1 g/mol. Daraus ergibt sich ein Verhältnis von Triglyceriden zu Glycerin von 9,61.

Der Gehalt an Glycerid-Glycerin entspricht der Differenz zwischen Gesamt- und freiem Glycerin, somit gilt für die Triglyceridkonzentration (c) im Serum:

$$c = 9{,}61 \cdot \text{Glycerid-Glycerin} \quad [mg/100\ ml]$$

Das Prinzip zur Bestimmung der Konzentration unveresterter Fettsäuren (UFS) im Serum beruht nach Angaben von Duncombe (53) einerseits auf der Extrahierbarkeit der Fettsäuren mittels organischer Lösungsmittel und andererseits auf einen Farbumschlag von Phenolrot in eine gelbe Farbe infolge der Freisetzung von Diäthylbarbitursäure aus Na-Barbital nach Zugabe von Fettsäuren in den Testansatz.
Die Intensität des Farbumschlags, photometrisch zwischen 420 und 450 nm gemessen, ist der Menge nicht gebundener Fettsäuren äquivalent.

In Anbetracht der Tatsache, daß im Serum Fettsäuren unterschiedlichen Molekulargewichts vorliegen, wird auf eine Angabe der Konzentration in mg/100 ml verzichtet, da diese nur durch die Berechnung eines Faktors, bezogen auf ein mittleres Molekulargewicht, ermittelt werden könnte. Stattdessen erfolgt die Konzentrationsangabe in mval/l.

Die ß-Lipoproteide des Serums werden mit Calciumchlorid und Heparin nach der Methode von Burstein und Samaille (28) ausgefällt.

Da die ß-Lipoproteide etwa 35% Cholesterin enthalten, können sie über das Cholesterin nach der Methode nach Watson (196) bestimmt werden.

Die Methode zur Bestimmung der Phosphatide nach Zilversmit et al. in H.U. Bergmeyer (15) basiert auf einer Fällung zusammen mit Serumproteinen durch Trichloressigsäure. Der Niederschlag wird nach Zentrifugation bei 180 bis 200°C oxydiert. Das daraus hervorgehende anorganische Phosphat bildet mit Ammoniummolybdat und Ammoniumvanadat in saurer Lösung einen gelb gefärbten Komplex, dessen Farbintensität der Phosphatidkonzentration proportional ist und photometrisch zwischen 400 und 420 nm gemessen wird.

Das Prinzip der Cholesterinbestimmung nach der Methode nach Watson (196) besteht aus der direkten Bestimmung im Serum ohne vorhergehende Enteiweißung.
Freies und verestertes Cholesterin bilden mit Essigsäureanhydrid und konzentrierter Schwefelsäure eine blaugrün gefärbte Verbindung, deren Farbintensität der Cholesterinkonzentration proportional ist und photometrisch zwischen 560 und 580 nm gemessen wird.
Da die Cholesterin-Reaktion sehr temperaturempfindlich ist, wurden die Reagenzgläser während der Schwefelsäurezugabe im Wasserbad belassen.

Die Berechnung der Lipidkonzentrationen basieren auf der Extinktion des jeweiligen Standards, der wie die unbekannte Probe behandelt wird.

Weitere Einzelheiten über die Grundlagen enzymatischer Testverfahren findet man in den ausführlichen Darstellungen von Bergmeyer (15).

C. Säure-Basen-Haushalt

Ein Fortschreiten des Schocks wird stets von Änderungen im Säure-Basen-Haushalt begleitet, da ein zunehmender Sauerstoffmangel in der Peripherie zu metabolischen Entgleisungen führt, die sich auf das Säure-Basen-Gleichgewicht auswirken.

Der Berührungspunkt zirkulatorischen und biochemischen Geschehens besteht beim Schock in der Beeinträchtigung des Sauerstofftransportes.

Um Diffusionsstörungen im hämorrhagischen Schock zu erfassen, ist die Bestimmung des pO_2 der SO_2-Analyse vorzuziehen, da die Sauerstoffdissoziationskurve im pathologischen Bereich so flach verläuft, daß man bei erheblichen pO_2-Veränderungen kaum Alterationen der Sauerstoffsättigung feststellen kann.
Außerdem stellt der arterielle Sauerstoffdruck eine Funktion zweier hämodynamischer Faktoren dar: des peripheren Widerstandes und des Herzzeitvolumens und spiegelt den gesamten Sauerstoffgehalt des Blutes wider (73).

Da sich respiratorische Einflüsse im Schockgeschehen zunächst auf das arterielle pCO_2 auswirken, fand die pCO_2-Bestimmung in unseren Untefsuchungen ebenfalls Berücksichtigung.

Zudem interessierte der pH-Wert, dessen Erniedrigung einer dekompensierten Azidose gleichkommt.

Da das Ausmaß einer Azidose vom Vorhandensein eines anaeroben Stoffwechsels und vom Versagen der Ausscheidungsorgane wie Leber und Nieren bestimmt wird, kann man sie als Kriterium der Schocktiefe heranziehen.

Standard-Bicarbonat und Base-Excess bleiben vom pCO_2 weitgehend unbeeinflußt und repräsentieren daher eher die metabolische Situation als das Gesamt-CO_2 oder das Bicarbonat.

Die Blutgasanalysen wurden im Blutgaslabor des chirurgischen Instituts durchgeführt.

Zur Messung des pO_2 und des pCO_2 wurde ein Mikro-Blutgas--Analysator nach K. Harnoncourt (Gas Check AVL) verwendet.

Die Messung der O_2-Spannung erfolgte nach dem von Clark beschriebenen polarographischen Prinzip (63):

Zwischen einer Platin- und einer Silberchloridelektrode wird eine Polarisationsspannung angelegt. Im negativen Pol der Elektrodenmeßkette, der Platinelektrode, werden O_2-Atome zu H_2O reduziert. Dabei entsteht ein Diffusionsstrom. Die Stärke des Diffusionsstroms ist proportional der Menge der reduzierten Sauerstoffatome. Das Blut ist von der Elektrodenoberfläche durch eine Teflonmembran getrennt. Die Anzahl der diese Membran diffundierenden Sauerstoffmoleküle ist dem Sauerstoffdruck der Blutprobe proportional. Die Stärke des Diffusionsstroms wird damit zur linearen Funktion der Sauerstoffspannung der Blutprobe.

Nach vorausgegangener Eichung mit bekannten Sauerstoffpartialdrücken kann man die Sauerstoffspannung der Blutprobe direkt am Galvanometer ablesen. In unserem Fall wurde sie in digitale Impulse umgewandelt und mittels Digitalanzeiger angegeben.

Der pCO_2 wurde nach der direkten Methode nach Severinghaus bestimmt.

Eine Glaselektrode-pH-Meßkette befindet sich in einer Bicarbonatlösung, durch eine Reflonmembran von der Blutprobe getrennt. Entsprechend des CO_2-Drucks des Bluts diffundiert CO_2 durch die Membran und verschiebt die H_2-Ionenkonzentration der Bicarbonatlösung. Dabei ändert sich der Strom der pH-Meßkette im logarithmischen Verhältnis zum CO_2-Druck.

Der pH-Wert wurde mit der Methode nach Astrup bestimmt.

Die Messung von pH, pCO_2 und pO_2 im arteriellen Blut ist klinisch nur dann sinnvoll, wenn sie durch weitere charakteristische Daten aus dem Säure-Basen-Bereich ergänzt wird.

Die Werte für Base-Excess, Buffer-Base, aktuelles Bicarbonat, Standard-Bicarbonat sowie korrigiertes Bicarbonat entnahmen wir dem Säure-Basen-Nomogramm nach Heisler-Schorer (83).

In einem linearen pH-HCO_3-Koordinatensystem mit eingetragenen CO_2-Isobaren liegen Kurven für Buffer-Base und Base-Excess. Außerdem verläuft durch das Nomogramm eine HCO_3-Bindungskurve für eine Hb-Konzentration im Blut von 15 g%.

Das Nomogramm erlaubt eine Einordnung der Meßergebnisse nach Art der möglichen Störungen und deren Kompensation. Zusammen mit einer bestimmten Hb-Konzentration können alle weiteren Parameter des Säure-Basen-Status abgelesen werden.

Im extremen Meßbereich entstehen Fehler von 6%. Dies betrifft hauptsächlich das Standard-Bicarbonat, das aktuelle Bicarbonat und das Gesamt-CO_2, das auch nach der Formel: $pCO_2 \cdot 0{,}03$ + Act. Bicarbonat = Gesamt-CO_2 bestimmt werden kann.

Die Bestimmung der Sauerstoffsättigung des arteriellen Bluts erfolgte mittels eines Oxymeters der Firma Knauer.

Da die Sauerstofftransportkapazität auch von der Fließeigenschaft des Blutes mitbestimmt wird, wurde ihre Größe durch die Hämatokrit- und Hb-Konzentration miterfaßt.

D. Statistische Auswertung

Eine objektive Beurteilung analytisch gewonnener Meßwerte ist nur mit statistischen Methoden möglich, zumal zufällige Fehler bei der Entnahme und Analyse der Blutproben bereits Abweichungen der Werte bedingen, die gegenüber der biologischen Streuung nicht zu vernachlässigen sind.

Um eine Longitudinalbeurteilung durchführen zu können, wurden die stark streuenden Ausgangswerte gleich 100% gesetzt.

Die statistische Berechnung erfolgte durch paarweise Anordnung korrespondierender Meßdaten mittels des T-Tests nach STUDENT.

Dabei wurden die Durchschnittswerte (x, y), sowie ihre Standardabweichungen (sx, sy) ermittelt.

Der Signifikanzvergleich der Testgröße t konnte in den Geigy-Tabellen mit Hilfe der Student-Verteilung abgelesen werden. Dabei wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% ($p < 0{,}05$) zugrunde gelegt.

III. Ergebnisse

In einer tierexperimentellen Studie zur Erforschung des Fettstoffwechsels von Vollblutkonserven unterschiedlichen Alters und deren Auswirkungen auf die Hämodynamik, den Fettstoffwechsel und den Säure-Basen-Haushalt eines Empfängerorganismus wurden Kaninchen in einen standardisierten hämorrhagischen Schock versetzt.

In Serie I erhielten die Tiere nach zeitkonstanter Schockdauer 10 Tage altes in ACD stabilisiertes Vollblut, während die Kaninchen der Serie II Frischblut transfundiert bekamen.

Um die Wirkung der Nembutalnarkose auf die respiratorische Funktion sowie auf das Säure-Basen Gleichgewicht der Tiere zu erfassen, wurde bereits vor Einleitung der Narkose eine Blutprobe entnommen.

Für die Bestimmungen der Lipidkonzentrationen sowie der Werte des Säure-Basen-Status erfolgten vier weitere Blutproben.

1. Abnahme (Ausgangswert nach Nembutalnarkose)
2. Abnahme (Schockparameter kurz vor Transfusion)
3. Abnahme (Kontrollwert nach Transfusionsende)
4. Abnahme (Eine Stunde nach Transfusionsende)

Nicht alle 40 Versuchstiere haben die Zeitdauer des Experiments überlebt. Tab. 1 veranschaulicht die Unterschiede beider Serien und verdeutlicht, daß zur Auswertung der Ergebnisse nur eine geringe Anzahl von Tieren herangezogen werden konnten.

A. Hämodynamische Veränderungen

Der arterielle und venöse Mitteldruck, die Herzfrequenz und die rektale Temperatur wurden während der Experimente fortlaufend gemessen.

Die hämodynamischen Veränderungen im hämorrhagischen Schock und nach Transfusion sind in Abb. 2+3 abgebildet. In einem Vergleich beider Serien im t-Test zeigte sich kein signifikant unterschiedliches Verhalten des arteriellen Mitteldrucks (Tab. 2).

	SERIE I	SERIE II
Anzahl der Versuchstiere	20	20
Tiere, die zur Transfusion gelangten	14 = 100%	18 = 100%
Tiere, die vor der 4. Abnahme verstarben	5 = 36%	1 = 6%
Tiere im persistierenden Schockzustand	3 = 21%	2 = 11%
Erfolgreich transfundierte Testtiere	6 = 43%	15 = 83%

Tab. 1: Prozentuale Überlebensrate von Kaninchen im hämorrhagischen Schock und nach Transfusion von Konservenblut (Serie I) bzw. Frischblut (II)

Der arterielle Mitteldruck (p_a) fiel bei kontinuierlichem Blutentzug auf Werte zwischen 50-60 Torr mit nur geringfügigem Wiederanstieg während der konstant gehaltenden Schockdauer von 30 Minuten. Mit Beginn der Reinfusion kam es nach Verwendung von Konservenblut zu einem kurzfristigen weiteren Abfall um etwa 10 Torr, um anschließend wie in Serie II kontinuierlich wieder anzusteigen. Die Ausgangswerte wurden in beiden Serien nicht erreicht.

Signifikant niedrigere Werte der Serie I gegenüber der Serie II wiesen der venöse Mitteldruck, die Herzfrequenz und die Körpertemperatur nach Transfusion auf.

Die Herzfrequenz stieg mit Beginn der Entblutung innerhalb der ersten 5 Minuten regelmäßig an. Wurde bei anhaltend kontinuierlichem Blutentzug ein arterieller Mitteldruck von 80-90 Torr unterschritten, kam es zu einem ausgeprägten Frequenzabfall.
Im Stadium der Hypotension folgte ein erneuter Anstieg.

Frischbluttransfundierte Tiere zeigten während der Reinfusion gegenüber der Serie I einen geringen Frequenzabfall.

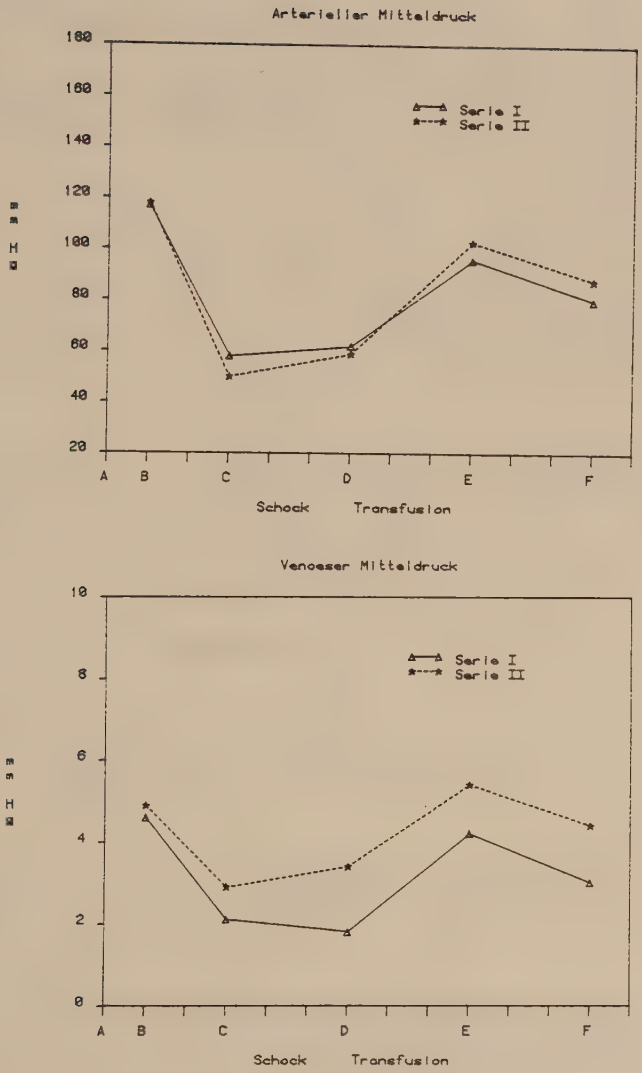

Abb. 2: Verlauf des arteriellen und venösen Mitteldrucks im hämorrhagischen Schock und nach Transfusion von Konservenblut (Serie I) bzw. Frischblut (II)

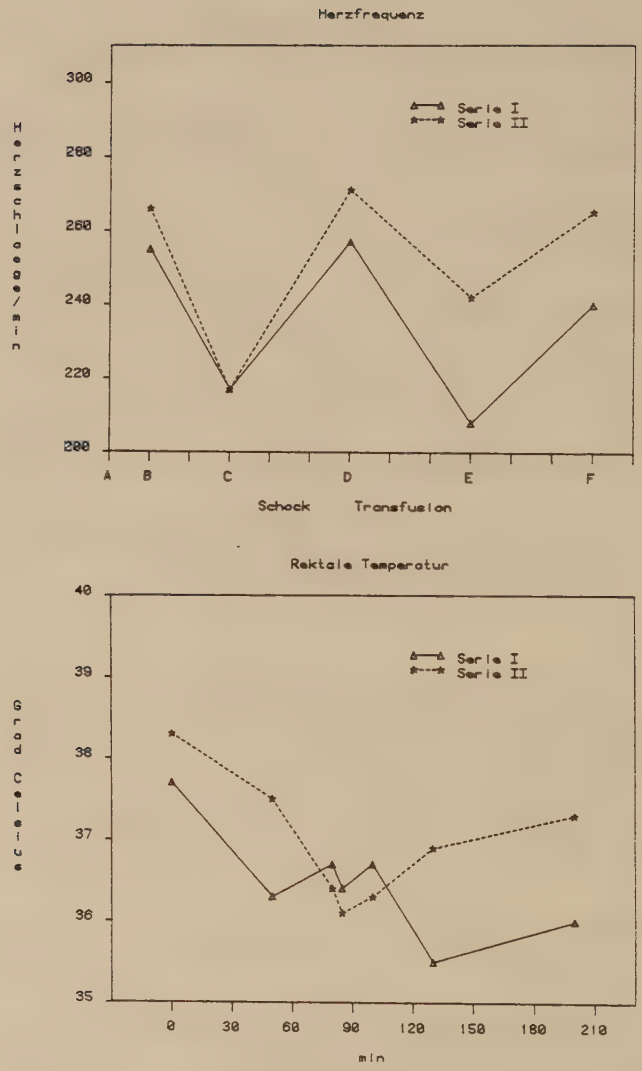

Abb. 3: Veränderungen der Herzfrequenz und der Körpertemperatur im hämorrhagischen Schock und nach Transfusion von Konservenblut (Serie I) bzw. Frischblut (Serie II)

Abnahmen		1		2		3		4	
		$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
arterieller Mitteldruck ($\bar{pa}$) mm Hg	Serie I	117	11,4	58	9,9	96	19	79	29
	Serie II	118	11,2	50	10,5	104	12	88	23
	n	29		29		28		28	
venöser Mitteldruck ($\bar{pv}$) mm Hg	Serie I	4,6	1,8	2,1	1,3	4,2	1,6	3,0	1,2
	Serie II	4,9	1,3	2,9	1,6	5,4	1,5	4,4	1,2
	n	25		24		25		25	
	p			$<0,05$		$<0,05$		$<0,05$	
Herzfrequenz pro min	Serie I	255	22	217	38	249	43	240	46
	Serie II	266	37	217	36	285	33	265	46
	n	29		28		27		27	
	p					$<0,05$			
rektale Temperatur ^{o}C	Serie I	37,7	0,8	36,3	1,3	35,5	1,5	36,0	1,4
	Serie II	38,8	0,6	37,5	1,1	36,9	1,3	37,3	1,1
	n	30		29		30		30	
	p	$<0,05$		$<0,05$		$<0,05$		$<0,05$	

Tab. 2: Verhalten der hämodynamischen Parameter während der akuten Entblutungsphase und anschließender Transfusion von Konservenblut (Serie I) bzw. Frischblut (Serie II)

Nach Transfusionsende folgte ein Wiederanstieg der Frequenz beider Serien. Während jedoch die Tiere der Serie II ihre Ausgangswerte erreichten, fanden sich nach der Transfusion älterer Blutkonserven (Serie I) signifikant niedrigere Frequenzen.

Der venöse Mitteldruck zeigte eine fallende Tendenz während der gesamten Entblutungsdauer, um mit Transfusionsbeginn wieder anzusteigen. Nach Transfusionsende kam es in Serie I zu einem signifikantem Abfall des venösen Drucks gegenüber der Serie II, deren Druck weitgehend konstant blieb.

Die über eine rektale Sonde gemessene Körpertemperatur der Versuchstiere fiel im Laufe der Entblutungsphase kontinuierlich ab. Mit Transfusionsbeginn der auf Zimmertemperatur erwärmter Vollblutkonserven kam es zu einem kurzfristigen Abfall der rektalen Temperatur.
Während anschließend in Serie II ein fortwährender Wiederanstieg der Körpertemperatur zu beobachten war, fiel sie in Serie I signifikant weiter ab.

Um eine mögliche Ursache der unterschiedlichen Überlebensrate beider Serien zu finden, wurde der Versuch unternommen, die Testtiere in ein reversibles (Gruppe A) und in ein Therapie refraktäres (Gruppe B) Kollektiv einzuteilen.

Als Kriterien zur Unterteilung in Gruppe A bzw. B wurde das Verhalten des arteriellen Mitteldrucks und die metabolische Azidose (pH-Abfall) nach Transfusion herangezogen (Tab. 3).

In die Gruppe A gelangten 14 Testtiere der Serien I (Nr. 1, 5, 6, 13, 17) und II (Nr. 1, 5, 6, 7, 13, 14, 17, 19).

Der pH-Wert lag bei allen Versuchstieren eine Stunde nach Transfusionsende zwischen 7,315 und 7,538.

In die Gruppe B gelangten 8 Testtiere der Serien I (Nr. 2, 7, 11, 12, 18) und II (Nr. 15, 20).

Der ph-Wert lag bei allen Versuchstieren mit Ausnahme von Nr. 12 (7,492) eine Stunde nach Transfusionsende zwischen 6,91 und 7,292. Die Irreversibilität von Testtier Nr. 12 zeigte sich in einem therapieresistenten Blutdruckabfall.

		A		B		
		$\bar{x}$	$s\bar{x}$	$\bar{x}$	$s\bar{x}$	
arterieller Mitteldruck ($p\bar{a}$) mm Hg	Serie I	105,0	10,9	57,1	17,0	
	Serie II	96,4	12,3	48,3	18,9	
	n	18		8		$p = < 0,05$
venöser Mitteldruck ($p\bar{v}$) mm Hg	Serie I	3,4	0,7	2,5	1,6	
	Serie II	4,5	1,2	4,0	0,5	
	n	17		6		
Herzfrequenz pro min	Serie I	268	38	208	33	
	Serie II	278	33	207	46	
	n	18		7		$p = < 0,05$

Tab. 3: Hämodynamische Veränderungen von Kaninchen im reversiblen (A) und irreversiblen (B) Schock eine Stunde nach Transfusion von Konservenblut (Serie I) bzw. Frischblut (Serie II)

B. Veränderungen im Lipidstoffwechsel

Das Verhalten der Serumlipide im hämorrhagischen Schock und nach Transfusion von 10 Tage altem in ACD stabilisierten Vollbluts (Serie I) bzw. ebenfalls in ACD stabilisierten Frischbluts (Serie II) geht aus der Tab. 4 hervor.

Wegen der großen Streuung der Meßwerte wurden die Ausgangswerte (1. Abnahme) gleich 100% gesetzt und die folgenden Meßgrößen in Prozent ausgedrückt.

Da im hämorrhagischen Schock übereinstimmende Konzentrationsveränderungen beider Serien zu erwarten waren, wurden sie zusammengefaßt und führten im Vergleich zu den Ausgangswerten zu folgenden Ergebnissen:

Während wir bei den Gesamtlipiden, ß-Lipoproteiden, Phosphatiden und dem Gesamtcholesterin einen signifikanten Abfall im Schock beobachteten, fanden wir eine Erhöhung des Gesamtglycerins, freien Glycerins und der Triglyceride. Eine nicht signifikante Konzentrationsabnahme im Serum registrierten wir bei den unveresterten Fettsäuren.

Die lagerungsbedingten unterschiedlichen Auswirkungen von 10 Tage altem Vollblut (Serie I) bzw. Frischblut (Serie II) auf den Lipidstoffwechsel beim Kaninchen geht aus der Tab. 5 hervor.

Einen signifikant höheren Plasmaspiegel an freiem Glycerin fanden wir in Serie II gegenüber Serie I bei allgemein fallender Tendenz in beiden Serien nach hohen Konzentrationen im Schock (Abb. 4).

Entgegengesetzt verhielt sich das Gesamtcholesterin (Abb. 4). Hier kam es zu einer signifikanten Erhöhung in Serie I gegenüber der Gabe von Frischblut (Serie II).

Eine Konzentrationszunahme in beiden Serien war bei den Triglyceriden zu beobachten. Es kam zu einem kontinuierlichem Anstieg in Serie I, während in Serie II ab der letzten Abnahme bereits ein Abfall zu verzeichnen war (Abb. 5). Eine Signifikanz bestand nicht.

Nach Abfall der Serumkonzentration unveresterter Fettsäuren im Schock kam es zu einem steten Wiederanstieg nach Transfusion ohne signifikantem Unterschied beider Serien (Abb. 5).

Parameter	Abnahmen	Serie I		Serie II	
Gesamtlipide mg/100 ml	1	(n=10)	369 (340)	(n=8)	447 (502)
	2		328 (357)		367 (229)
	3		377 (357)		367 (290)
	4		409 (428)		371 (304)
Triglyceride mg/100 ml	1	(n=8)	49 (109)	(n=6)	57 (45)
	2		90 (69)		76 (79)
	3		110 (132)		98 (175)
	4		137 (121)		84 (135)
freies Glycerin mg/100 ml	1	(n=7)	2,3 (1,4)	(n=6)	1,6 (2,4)
	2		3,4 (2,1)		3,2 (3,5)
	3		2,0 (3,0)		2,4 (2,3)
	4		1,9 (2,6)		2,0 (2,5)
Ges. Glycerin mg/100 ml	1	(n=10)	8,4 (10,7)	(n=9)	8,2 (5,5)
	2		9,7 (13,6)		9,9 (11,3)
	3		11,6 (11,1)		11,4 (18,6)
	4		14,0 (18,7)		10,8 (30,6)
unveresterte Fettsäuren mval/ml	1	(n=10)	0,7 (1,42)	(n=6)	1,1 (1,88)
	2		0,47 (0,73)		0,51 (0,72)
	3		0,56 (0,65)		0,69 (1,35)
	4		0,71 (1,23)		0,68 (0,67)
ß-Lipoproteide mg/100 ml	1	(n=10)	86 (178)	(n=10)	64 (153)
	2		51 (123)		35 (71)
	3		74 (165)		59 (86)
	4		64 (148)		55 (69)
Phosphatide mg/100 ml	1	(n=11)	102 (196)	(n=8)	102 (105
	2		77 (158)		64 (83)
	3		94 (122)		81 (94)
	4		85 (90)		75 (80)
Ges. Cholesterin mg/100 ml	1	(n=10)	74 (115)	(n=10)	67 (111)
	2		61 (89)		45 (52)
	3		109 (84)		56 (76)
	4		93 (82)		58 (85)

Tab. 4: Fettstoffwechselveränderungen im hämorrhagischen Schock und nach Transfusion von Vollblutkonserven (Serie I) bzw. Frischblut (Serie II) Mittelwerte (mittlere Spannweite), n = Fallzahl

Parameter		1.		2. %		3. %		4. Abnahme %	
		$\bar{x}$	$s\bar{x}$	$\bar{x}$	$s\bar{x}$	$\bar{x}$	$s\bar{x}$	$\bar{x}$	$s\bar{x}$
Gesamtlipide mg/100 ml	S I	354,8	138,0	82,4	12,6	104,3	16,3	111,1	24,9
	S II	446,6	164,3	85,8	15,3	83,7	28,3	91,3	23,5
	n	18		18		15		17	
	p								
Triglyceride mg/100 ml	S I	67,8	28,9	152,3	64,5	190,3	50,4	234,8	128,1
	S II	57,6	17,4	130,1	33,3	161,6	75,8	134,9	66,2
	n	14		14		11		12	
	p								
UFS mval/l	S I	0,82	0,49	64,4	15,1	81,7	33,9	107,6	45,5
	S II	1,10	0,67	60,4	38,5	62,1	16,1	67,8	15,2
	n	16		16		14		14	
	p								
freies Glycerin mg/100 ml	S I	2,18	0,46	172,3	77,3	89,1	36,7	85,0	43,1
	S II	1,63	0,90	193,2	54,9	161,8	37,9	137,1	30,4
	n	15		13		11		11	
	p					< 0,05		< 0,05	
Ges. Glycerin mg/100 ml	S I	8,36	3,36	114,2	40,3	150,9	50,8	175,7	71,2
	S II	8,19	2,11	122,7	27,5	126,4	40,3	167,2	111,4
	n	18		18		16		17	
	p								
ß-Lipoproteide mg/100 ml	S I	86,2	67,4	60,2	14,2	91,4	30,2	83,9	33,0
	S II	61,4	51,6	57,7	19,7	108,9	31,5	104,2	33,7
	n	15		15		18		18	
	p								
Ges. Cholesterin mg/100 ml	S I	74,4	32,9	80,6	14,3	165,9	50,7	143,1	50,5
	S II	71,7	32,9	65,8	20,9	82,9	27,3	84,9	26,3
	n	16		16		18		18	
	p					< 0,05		< 0,05	
Phosphatide mg/100 ml	S I	92,0	32,0	66,1	25,4	84,3	25,9	84,9	20,0
	S II	101,8	41,7	67,7	17,0	81,3	11,8	76,9	15,2
	n	18		16		15		15	
	p								

Tabl. 5: Prozentuale Veränderungen der Lipidkonzentrationen beim Kaninchen im hämorrhagischen Schock und nach Transfusion von Konservenblut (S I) bzw. Frischblut (S II)

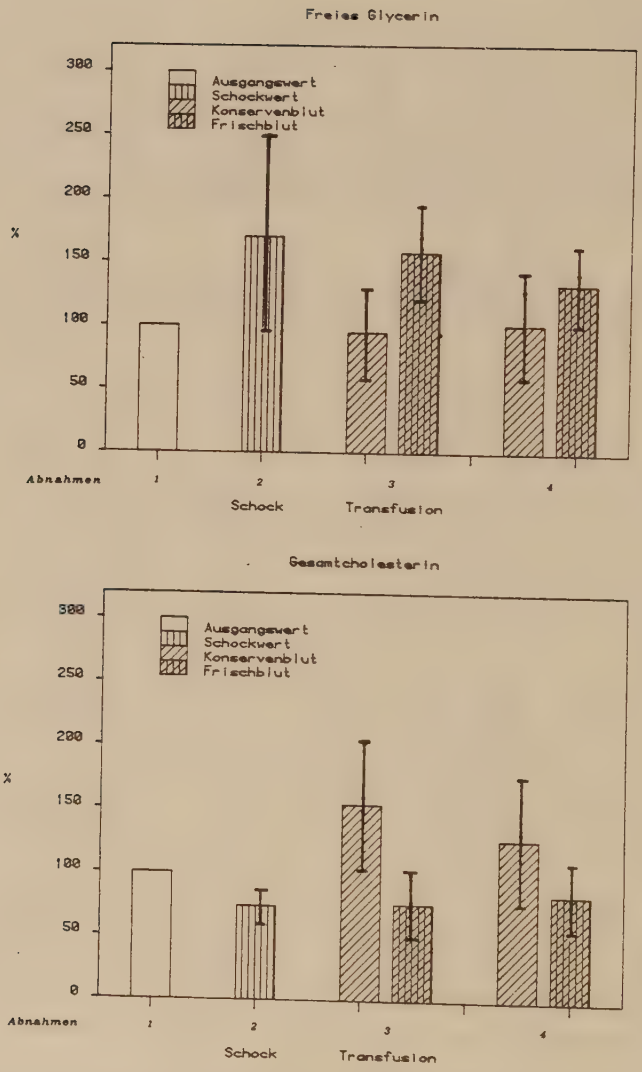

Abb. 4: Mittlere prozentuale Veränderungen des freien Glycerins u. des Gesamtcholesterins im akuten Entblutungsschock und nach Transfusion von Konservenblut (Serie I) bzw. Frischblut (Serie II)

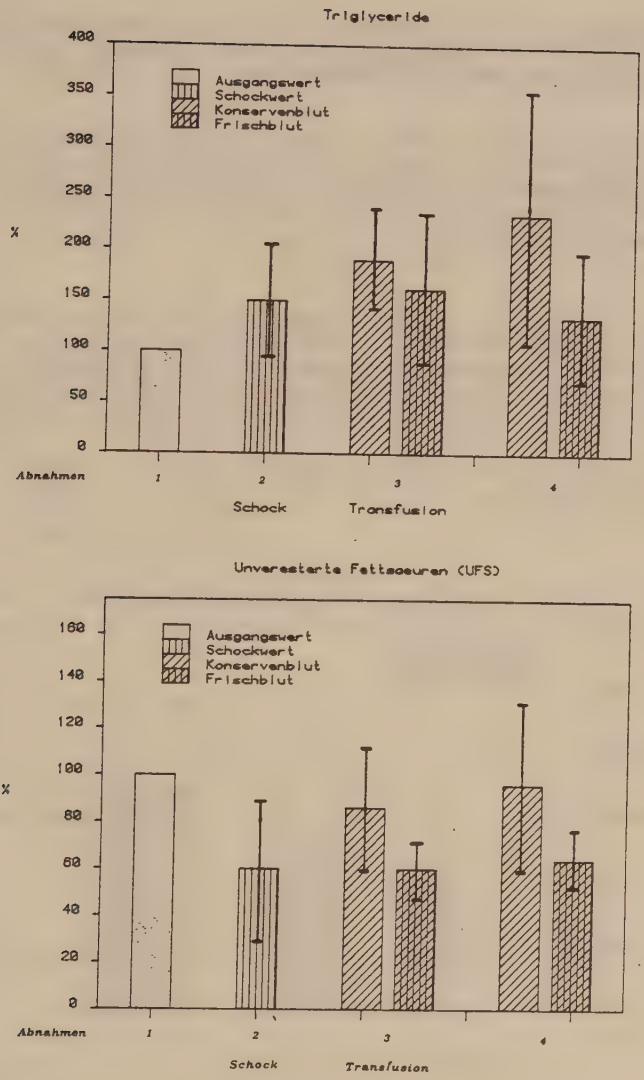

Abb. 5: Mittlere prozentuale Veränderungen der Triglyceride und der unveresterten Fettsäuren (UFS) im akuten Entblutungsschock und nach Transfusion von Konservenblut (Serie I) bzw. Frischblut (Serie II)

Keine wesentlichen Konzentrationsunterschiede beider Serien fanden wir bei den Gesamtlipiden, dem Gesamtglycerin, den ß-Lipoproteiden und den Phosphatiden.

Während die Gesamtlipide, ß-Lipoproteide und Phosphatide nur geringe Veränderungen im Bereich ihrer biologischen Streuung erfuhren, erreichte die Gesamtglycerinkonzentration in Serie I 175% und in Serie II 167% ihrer Ausgangswerte (Abb. 6).

Bei der Einteilung in die Gruppen A (reversibler Schock) und B (refraktärer Schock) fanden wir im Stadium der Hypovolämie signifikant niedrigere Phosphatidkonzentrationen in der Gruppe B. Nach Transfusion lagen die Triglyceridwerte in der Gruppe B signifikant höher (Tab. 6, Abb. 7).

Keine signifikanten, jedoch beachtliche Unterschiede beider Gruppen bestanden bei den UFS und dem Gesamtglycerin (Abb. 8).

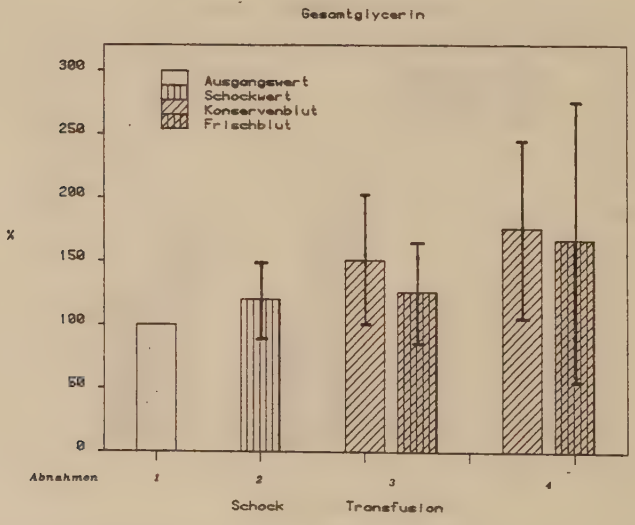

Abb. 6: Mittlere prozentuale Veränderungen des Gesamtglycerins im akuten Entblutungsschock und nach Transfusion von Konservenblut (Serie I) bzw. Frischblut (Serie II)

Parameter		2. Abnahme % $\bar{x}$	2. Abnahme % $s\bar{x}$	3. Abnahme % $\bar{x}$	3. Abnahme % $s\bar{x}$	4. Abnahme % $\bar{x}$	4. Abnahme % $s\bar{x}$
Triglyceride mg/100 ml	A	125,8	39,3	148,7	63,9	166,6	76,1
	B	179,4	64,6	222,5	18,1	302,9	141,9
	n	14		11		6	
	p			< 0,05			
Unveresterte Fettsäuren mval/l	A	60,6	24,6	87,3	34,2	110,4	40,8
	B	119,6	92,7	160,1	123,4	175,7	103,0
	n	14		8		8	
	p						
Ges.Glycerin mg/100 ml	A	111,4	26,7	145,8	65,9	148,2	83,1
	B	146,0	54,2	152,0	38,8	222,5	89,1
	n	18		8		17	
	p						
Phosphatide mg/100 ml	A	74,9	15,0	96,4	24,0	89,9	11,3
	B	52,6	21,2	74,7	25,4	80,9	25,7
	n	15		7		7	
	p	< 0,05					

Tab. 6: Prozentuale Veränderungen der Lipidkonzentrationen im reversiblen (Gruppe A) und im refraktären Schockzustand (Gruppe B)

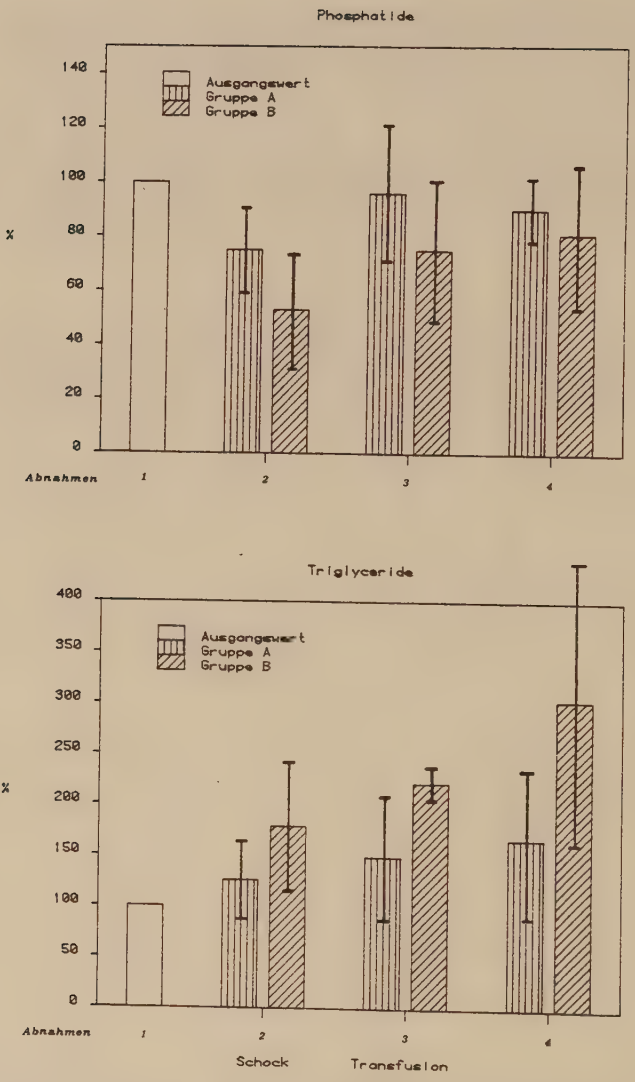

Abb. 7: Mittlere prozentuale Veränderungen der Phosphatide und Triglyceride im Schock und nach Transfusion im Stadium der Reversibilität (Gruppe A) bzw. Irreversibilität (Gruppe B)

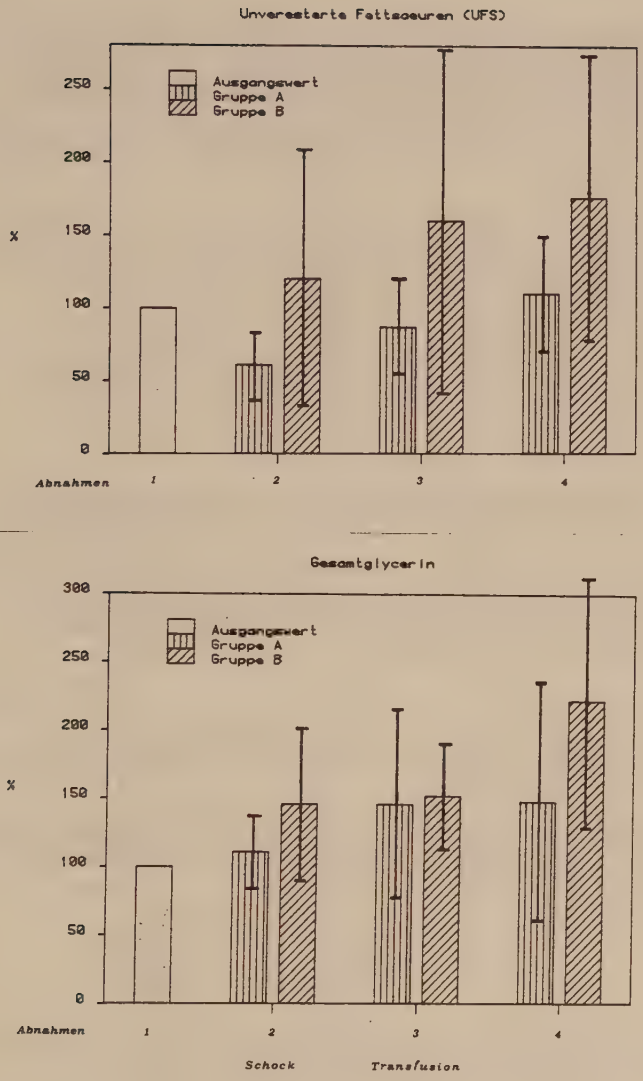

Abb. 8: Mittlere prozentuale Veränderungen der UFS und des Gesamtglycerins im Schock und nach Transfusion im Stadium der Reversibilität (Gruppe A) bzw. Irreversibilität (Gruppe B)

Innerhalb des Kollektivs der sich im reversiblen Schockstadium befindlichen Testtiere (Gruppe A) wurden die Auswirkungen von älterem Konservenblut (Serie I) bzw. Frischblut (Serie II) auf den Lipidstoffwechsel untersucht.

Tab. 7 zeigt die prozentualen Veränderungen zwei Stunden nach Transfusion.

Nach Verwendung älteren, in ACD stabilisierten Vollbluts beobachteten wir gegenüber Frischblutgaben höhere Serumkonzentrationen an Triglyceriden, UFS und des Gesamtcholesterins sowie einen Abfall des freien Glycerins (Abb. 9 und 10).

Keine Unterschiede fanden wir bei den Phosphatiden, Gesamtlipiden, ß-Lipoproteiden und dem Gesamtglycerin.

Tab. 8 zeigt die unterschiedlichen Lipidkonzentrationen von 10 Tage altem Konservenblut und Frischblutkonserven.

Während die UFS und das Gesamtcholesterin in den gelagerten Konserven höhere Konzentrationen aufwiesen, fanden wir bei den Gesamtlipiden eine niedrigere Konzentration gegenüber Frischblutkonserven. Die weiteren Lipidparameter wiesen keine Unterschiede auf.

Aus 10 Versuchstieren der Serie I und 8 Tieren der Serie II wurde der Mittelwert des Cholesterin/Phosphatid Verhältnisses ermittelt.

Nach Transfusion lagen die Mittelwerte der Serie I über 1,0. In Serie II gab es keine Veränderung des Cholesterin/Phosphatid-Verhältnisses (Tab. 9).

	Serie I	Serie II
	(n=10)	(n=8)
1. Abnahme	0,72	0,65
2. Abnahme	0,79	0,70
3. Abnahme	1,16	0,69
4. Abnahme	1,09	0,77

Tab. 9: Cholesterin/Phosphatid-Verhältnis im Schock und nach Transfusion von gelagertem Blut (I) bzw. Frischblut (II)

Verglich man das Cholesterin/Phosphatid-Verhältnis 10 Tage alter in ACD stabilisierter Vollblutkonserven mit dem der Frischblutkonserven wurde der Unterschied noch deutlicher. Der Quotient im gelagerten Blut betrug 3,02, von Frischblut 0,77.

		Serie I	Serie II
		%	%
Triglyceride mg/1oo ml (n=7)	$\bar{x}$	166,6	147,6
	$s_{\bar{x}}$	76,0	97,5
UFS mval/l (n=9)	$\bar{x}$	96,3	64,1
	$s_{\bar{x}}$	33,4	13,5
Freies Glycerin mg/100 ml (n=6)	$\bar{x}$	100,9	132,8
	$s_{\bar{x}}$	41,8	28,7
Ges. Glycerin mg/100 ml (n=11)	$\bar{x}$	149,1	147,7
	$s_{\bar{x}}$	52,8	101,3
Ges. Cholesterin mg/100 ml (n=11)	$\bar{x}$	127,1	83,6
	$s_{\bar{x}}$	43,2	30,1
Phosphatide mg/100 ml (n=9)	$\bar{x}$	89,9	80,1
	$s_{\bar{x}}$	11,3	13,4

Tab. 7: Prozentuale Veränderungen der Lipidkonzentrationen im reversiblen Schockzustand befindlicher Testtiere 2 Stunden nach Transfusion von Konservenblut (Serie I) bzw. Frischblut (Serie II)

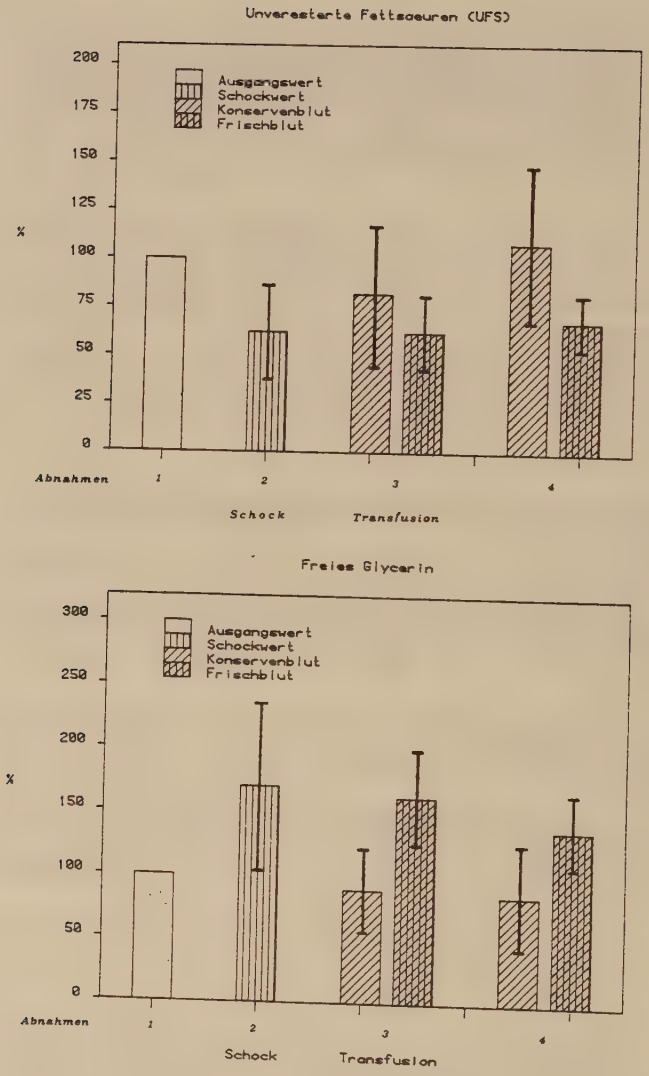

Abb. 9: Mittlere prozentuale Veränderungen der UFS und des freien Glycerins im Schock und nach Transfusion von Konservenblut (Serie I) bzw. Frischblut (II) bei Testtieren der Gruppe A (reversibles Schock-stadium)

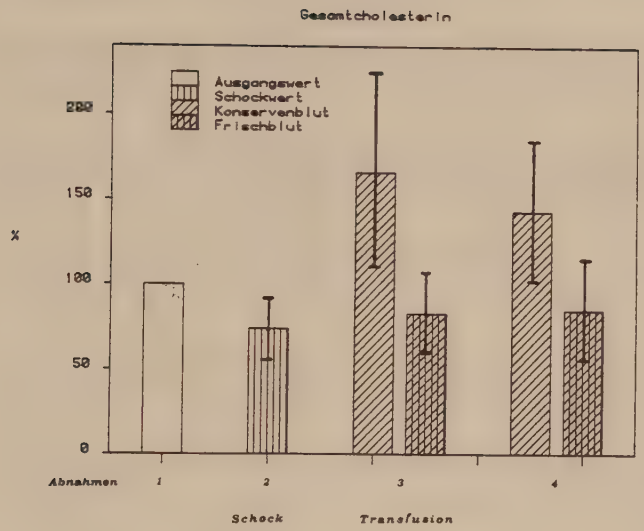

Abb. 10: Mittlere prozentuale Veränderungen des Gesamtcholesterins im Schock und nach Transfusion von Konservenblut (Serie I) bzw. Frischblut (Serie II) bei Testtieren der Gruppe A (reversibles Schockstadium)

		10 Tage gelagertes Konservenblut		Frischblut
Gesamtlipide	$\bar{x}$	211,9		318,9
mg/100 ml	sx	76,1		103,5
(n=9)	p		>0,05	
Triglyceride	$\bar{x}$	50,4		43,6
mg/100 ml	sx	27,3		26,9
(n=15)	p		>0,05	
UFS	$\bar{x}$	0,56		0,24
mval/l	sx	0,26		0,09
(n=7)	p		<0,05	
Freies Glycerin	$\bar{x}$	2,7		2,2
mg/100 ml	sx	1,1		0,7
(n=15)	p		>0,05	
Ges. Glycerin	$\bar{x}$	6,5		6,8
mg/100 ml	sx	2,9		2,9
(n=15)	p		>0,05	
ß-Lipoproteide	$\bar{x}$	38,0		35,9
mg/100 ml	sx	15,3		21,3
(n=11)	p		>0,05	
Phosphatide	$\bar{x}$	47,8		58,7
mg/100 ml	sx	18,8		23,3
(n=10)	p		>0,05	
Ges. Cholesterin	$\bar{x}$	115,0		45,6
mg/100 ml	sx	46,7		34,9
(n=15)	p		<0,05	

Tab. 8: Lipidkonzentrationen in 10 Tage altem in ACD stabilisierten Vollbluts und Frischblut

C. Blutgase und Säure-Basen-Haushalt

Die Beeinflussung der Nembutalnarkose auf die Parameter der Blutgase und des Säure-Basen-Haushalts veranschaulicht Tab. 10.

Während die Sauerstoffsättigung und der Sauerstoffpartialdruck abfielen, kam es zu einem Anstieg des pCO_2 im arteriellen Blut. Die übrigen Parameter wurden durch die Narkose nicht beeinflußt.

Parameter	n	vor Narkose $\bar{x}$	vor Narkose $s\bar{x}$	in Narkose $\bar{x}$	in Narkose $s\bar{x}$	p
SO_2 (%)	62	91,7	2,0	87,4	6,6	$<0,05$
pO_2 (Torr)	58	79,6	12,6	66,2	19,3	$<0,05$
pCO_2 (Torr)	64	35,7	4,3	38,8	7,8	$<0,05$
pH	64	7,42	0,04	7,41	0,04	
Act. Bic. (mMol/l)	63	23,0	4,6	23,9	3,8	
Stand. Bic. (mMol/l)	63	23,9	4,4	24,0	3,5	
Buffer-Base (mMol/l)	62	46,7	4,8	47,5	3,7	
Base-Excess (mMol/l)	63	-0,6	4,6	-0,04	3,7	

Tab. 10: Blutgase und Säure-Basen-Haushalt vor und in Nembutalnarkose beim Kaninchen

Veränderungen des Säure-Basen-Gleichgewichts im Schock und nach Transfusion sind in der Tab. 11 zusammengefaßt.

Die Sauerstoffsättigung im arteriellen Blut nahm während der Entblutung zu. Im Verlauf der Reinfusion traten keine Veränderungen mehr auf.

Auch der Sauerstoffpartialdruck stieg in der Entblutungsphase an und zwar in der Serie I auf 156% und in der Serie II auf 136% und fiel nach Transfusion in beiden Serien wieder ab (Abb. 11).

Mit Beginn der Entblutung kam es regelmäßig zu einem raschen Abfall des Standard-Bicarbonats und des aktuellen Bicarbonats (Abb. 12). Nach anschließender Transfusion erreichte das Bicarbonat in Serie II höhere Konzentrationen als in Serie I.

Gleichzeitig kam es infolge einer Steigerung des Atemzeitvolumens zu einem Abfall des Kohlendioxydpartialdrucks in beiden Serien, der nach Transfusion in Serie I 67% und in Serie II 65% des Ausgangswerts betrug (Abb. 11).

Der pH fiel erwartungsgemäß im Schock ab. Nach der Frischbluttransfusion wurden mit Durchschnittswerten von 7,421 zum Teil leicht alkalische Werte erreicht, während die Wasserstoffionenkonzentration nach Gabe von gelagertem Blut deutlich zunahm. Der Durchschnitt betrug 7,354.

Die Buffer-Base fiel im hämorrhagischen Schock zunächst ab, um nach Frischblutgabe im stärkeren Maße wieder anzusteigen als nach Verabreichung 10 Tage alten Vollbluts.

Der Base-Excess erreichte im Schockzustand negative Werte um -12 mMol/l. Nach Frischblutgaben fanden wir durchschnittliche Werte um -3,8 mMol/l, in Serie I dagegen -9,5 mMol/l. Die Testtiere Nr. 1 und 5 der Serie II erreichten positive Werte (Abb. 13).

Tab. 12 verdeutlicht die bemerkenswerten Unterschiede zwischen der Gruppe A (Testtiere im reversiblen Schockzustand) und der Gruppe B (Testtiere im refraktären Schock).

Untersuchte man die Auswirkungen von Konservenblut und Frischblut auf die Testtiere, die sich in einem reversiblen Schockzustand befanden, so stellten wir keine signifikanten Unterschied zwei Stunden nach Transfusion fest (Tab. 13).

Parameter		1. % $\bar{x}$	1. % $s\bar{x}$	2. % $\bar{x}$	2. % $s\bar{x}$	3. % $\bar{x}$	3. % $s\bar{x}$	4. Abnahme % $\bar{x}$	4. Abnahme % $s\bar{x}$
SO_2 (%)	I	90,2	2,1	109,3	12,1	104,2	9,5	108,5	8,3
	II	91,7	2,4	103,5	2,8	103,1	3,1	105,1	3,1
	n	14		19		16		10	
pO_2 (Torr)	I	75,0	11,8	156,5	63,0	110,7	26,2	125,9	37,9
	II	85,0	16,1	135,6	30,9	124,2	30,6	119,4	12,3
	n	14		16		13		7	
pCO_2 (Torr)	I	36,5	4,0	72,5	11,7	76,3	14,9	67,2	21,8
	II	37,0	3,0	73,6	13,9	73,3	16,0	65,1	20,2
	n	15		18		16		10	
pH	I	7,407	0,026	7,296	0,073	7,340	0,106	7,354	0,060
	II	7,407	0,180	7,256	0,090	7,348	0,135	7,421	0,060
	n	15		15		15		13	
Act. Bic.	I	23,6	2,0	55,5	14,4	61,8	15,3	58,7	16,1
(mMol/l)	II	23,9	3,1	55,9	14,1	73,9	26,5	81,6	25,8
	n	15		17		14		7	
Stand. Bic.	I	24,1	1,8	61,3	12,9	68,2	15,2	66,6	13,3
(mMol/l)	II	23,8	2,8	67,8	21,0	74,0	28,7	57,4	21,6
	n	15		18		15		7	
Buffer-Base	I	47,0	1,5	71,6	9,3	76,5	10,6	74,8	8,8
(mMol/l)	II	47,1	3,0	72,6	11,1	79,7	21,1	79,3	26,2
	n	15		15		15		15	
Base-Excess	I	-0,2	2,8	-12,4	3,9	-9,7	4,4	-9,5	4,5
(mMol/l)	II	-0,1	2,5	-11,4	5,4	-8,7	6,4	-3,8	7,2
	n	14		15		15		15	

Tab. 11: Prozentuale Veränderungen der Blutgase und des Säure-Basen-Haushalts im hämorrhagischen Schock und nach Transfusion von gelagertem Konservenblut (Serie I) bzw. Frischblut (Serie II)

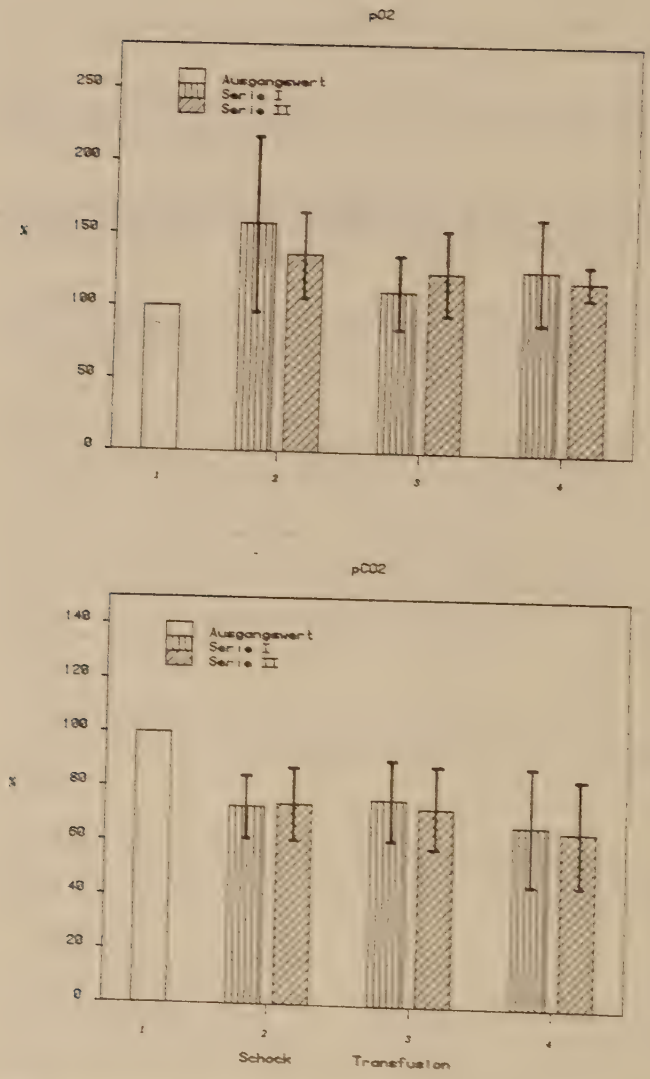

Abb. 11: Mittlere prozentuale Veränderungen des pO_2 und des pCO_2 im hämorrhagischen Schock und nach Transfusion von gelagertem Konservenblut (Serie I) bzw. Frischblut (Serie II)

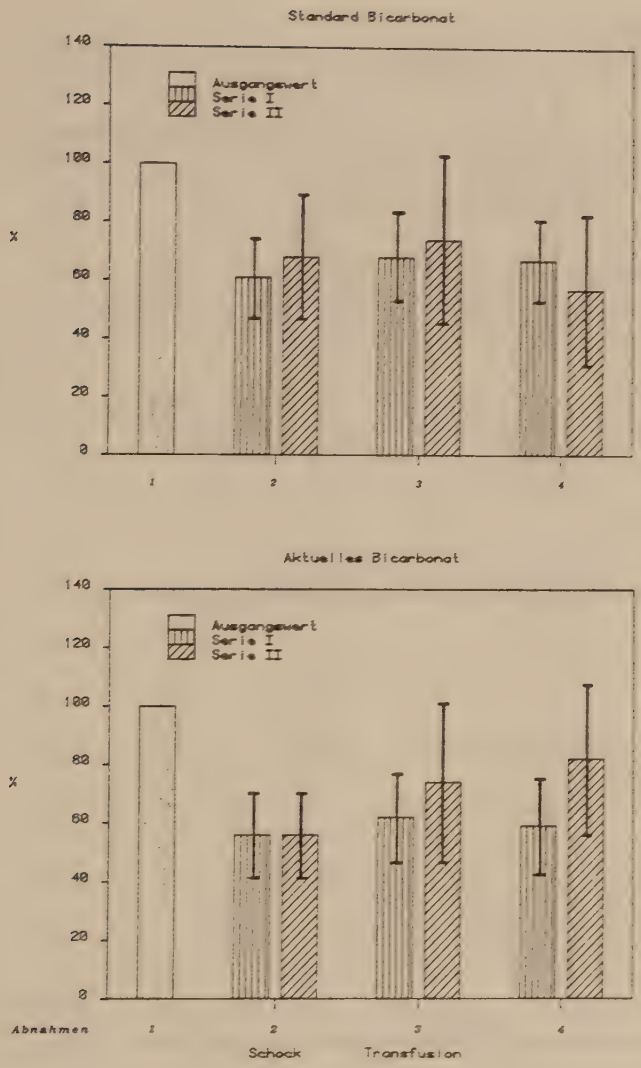

Abb. 12: Mittlere prozentuale Veränderungen des aktuellen und Standard-Bicarbonats im hämorrhagischen Schock und nach Transfusion von gelagertem Konservenblut (Serie I) bzw. Frischblut (Serie II)

Parameter		im Schock		nach Transfusion	
		$\bar{x}$	$s\bar{x}$	$\bar{x}$	$s\bar{x}$
pH	A	7,325	0,049	7,369	0,043
	B	7,233	0,055	7,215	0,190
	n	14		8	
	p	<0,05			
pCO_2 (Torr)	A	27,8	5,3	28,9	2,3
	B	26,0	5,9	25,5	7,7
	n	14		8	
Act. Bic. (mMol/l)	A	14,0	3,0	16,2	1,1
	B	10,5	1,6	10,8	5,5
	n	14		8	
	p	<0,05			
Stand. Bic. (mMol/l)	A	16,7	4,6	17,9	1,8
	B	12,2	1,3	12,8	5,3
	n	14		8	
	p	<0,05			
Buffer-Base (mMol/l)	A	35,1	4,5	38,2	2,1
	B	31,4	1,2	33,3	5,6
	n	7		7	
Base-Excess (mMol/l)	A	-10,5	3,2	-7,8	2,1
	B	-15,9	2,4	-12,2	5,5
	n	14		7	
	p	<0,05			

Tab. 12: Blutgase und Säure-Basen-Haushalt von Kaninchen der Gruppe A (reversibles Schockstadium) und der Gruppe B (refraktäres Schockstadium) im hämorrhagischen Schock und nach Transfusion

Parameter		3. Abnahme		4. Abnahme	
		$\bar{x}$	$s\bar{x}$	$\bar{x}$	$s\bar{x}$
SO_2 (Vol%)	Serie I	90,9	3,0	92,6	2,8
	Serie II	89,8	4,0	91,0	4,2
	n	8		7	
pCO_2 (Torr)	Serie I	28,9	2,3	27,7	3,2
	Serie II	28,9	9,7	27,1	8,8
	n	8		7	
pH	Serie I	7,36	0,04	7,38	0,04
	Serie II	7,42	0,07	7,44	0,06
	n	8		7	
Act. Bic. (mMol/l)	Serie I	16,2	2,1	16,4	3,3
	Serie II	18,4	5,8	18,3	6,5
	n	8		7	
Stand. Bic. (mMol/l)	Serie I	17,8	1,8	18,1	3,0
	Serie II	20,3	4,6	20,7	5,2
	n	8		7	
Buffer-Base (mMol/l)	Serie I	38,2	2,1	38,3	4,0
	Serie II	41,6	5,9	42,0	6,5
	n	8		7	
Base-Excess (mMol/l)	Serie I	-7,7	2,1	-7,4	3,8
	Serie II	-4,9	5,7	-4,5	6,4
	n	8		7	

Tab. 13: Blutgase und Säure-Basen-Haushalt von Kaninchen im reversiblen Schockzustand nach Transfusion von Konservenblut (Serie I) bzw. Frischblut (II)

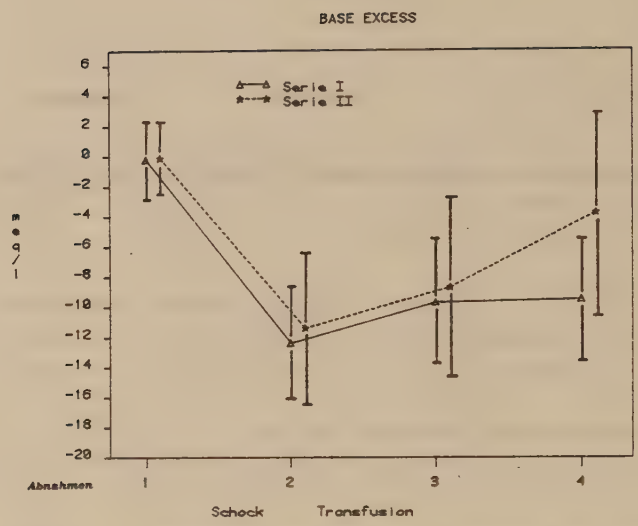

Abb. 13: Veränderungen des Base-Excess beim Kaninchen im hämorrhagischen Schock und nach Transfusion Serie I (Konservenblut) Serie II (Frischblut)

Mit der Entblutung fiel der Hämatokrit und das Hämoglobin regelmäßig ab und erreichten 65-70% ihrer Ausgangswerte. Nach Transfusion kam es zu einem Wiederanstieg auf 75-80% ohne signifikante Unterschiede zwischen beiden Serien (Tab. 14).

Abnahmen		1		2 (%)		3 (%)		4 (%)	
		$\bar{x}$	$s\bar{x}$	$\bar{x}$	$s\bar{x}$	$\bar{x}$	$s\bar{x}$	$\bar{x}$	$s\bar{x}$
Hämoglobin	Serie I	10,4	1,5	69,4	6,1	73,9	13,7	75,2	12,1
	Serie II	11,1	1,6	70,5	10,1	86,4	13,5	79,8	13,3
	n	19		19		16		11	
Hämatokrit	Serie I	32,3	4,0	67,3	7,0	73,8	13,8	75,8	14,4
	Serie II	34,7	5,2	68,1	10,9	82,5	8,3	75,0	8,5
	n	19		19		16		10	

Tab. 14: Hb und HK Verlauf im Entblutungsschock und nach Transfusion von Konservenblut (Serie I) bzw. Frischblut (Serie II)

IV. Diskussion

A. Kritik der Methode

Wahl der Versuchstiere

Nicht unwesentlich erscheint die Wahl des Versuchstiers zu sein, da Wadström (193) bezüglich des Fettstoffwechsels recht unterschiedliche Reaktionen unter den verschiedenen Tiergattungen beobachtete.

Zweifach (205) hielt das Kaninchen für ungeeignet, da es schwer zu anästhesieren sei und eine erzeugte Hypotension nicht lange genug toleriere, um längere Beobachtungen zu erlauben.

Bei unserer Wahl war jedoch die Tatsache ausschlaggebend, daß bereits Erfahrungen anderer Autoren mit ähnlicher Fragestellung bei Kaninchen vorlagen (114, 115, 199). Nach ihrer Berichten würde das Tier außerdem sehr sensibel auf den Fettstoffwechsel beeinflussende Faktoren reagieren und durch das Fehlen der Speichermilz ein standardisiertes Schockstadium leichter erreichen (166, 199).

Die beim Kaninchen gewonnenen Ergebnisse sollten allerdings nicht vorbehaltlos mit denen anderer Tierspezies verglichen werden.

Daten des Normverhaltens

Die in der Literatur für Vollblut und Serum gefundenen Standardwerte beim Kaninchen sind einerseits oft schwer zugänglich und beruhen andererseits auf geringe Tierzahlen, die in ihren Konzentrationen große Abweichungen aufweisen (3, 81). Meist ist es zudem nicht ersichtlich, unter welchen Ernährungsbedingungen die Tiere gehalten wurden und welche Untersuchungsmethoden den Bestimmungen zugrunde lagen.

Die hohe Variabilität der Serumlipide von Kaninchen wurde für ein Charakteristikum jener Tierspezies gehalten. So fand Losza (126) im Winter höhere Lipidkonzentrationen als in anderen Jahreszeiten.
Auch besteht ein geschlechtsspezifischer Unterschied in der Cholesterinkonzentration (81). Dem hemmenden Effekt der Androgene schrieb Losza (126) den erniedrigten Cholesterinwerten männlicher Kaninchen zu, während sie nach Kastration die Konzentrationen weiblicher Tiere erreichten.

Diese Beobachtungen konnten wir bestätigen. Die weiblichen Tiere der Serie I (Nr. 2, 5, 6) und Serie II (Nr. 19) wiesen signifikant höhere Cholesterinkonzentrationen auf als die männlichen Kaninchen.

Auch die von uns gefundenen Gesamtlipidkonzentrationen deckten sich mit den Ergebnissen von Losza (126). Die durchschnittlichen Ausgangswerte weiblicher Hasen betrugen 577 mg/100 ml, die der männlichen Tiere 360 mg/100 ml.

Einfluß der Narkose

Die Blutproben für die Parameter des Fettstoffwechsels und des Säure-Basen-Haushalts wurden unter Narkose entnommen.
Über den Einfluß der Nembutalnarkose auf den Lipidstoffwechsel wurde bereits berichtet (6, 7, 159, 162, 190).
Neben einem leichten Abfall der Gesamtlipide, des Gesamtcholesterins und Gesamtglycerins kam es zu einem geringen Anstieg der UFS und der freien Glycerine (27).

Wahrscheinlich sind diese Veränderungen in Richtung Lipolyse eine Folge der Stressituation bei Einleitung der Narkose.

Rokkanen (159) beschrieb zudem einen Einfluß von Pentobarbital auf die kompensatorischen Veränderungen in der Mikrozirkulation durch eine Herabsetzung des HZV, des Blutdrucks und der daraus resultierenden Erhöhung der Herzfrequenz.

Standardisierung des Schocks

Der hämorrhagische Schock kann im Tierversuch besonders leicht erzeugt werden.
Das ideale Schockmodell sollte jedoch der klinischen Situation möglichst nahe kommen. Im wesentlichen kommen dafür zwei experimentelle Modelle zur Anwendung.

Dem Reservoirmodell, bei dem ein zuvor festgelegter Blutdruck mittels eines Reservoirs konstant gehalten wird, steht das einfache Entblutungsmodell gegenüber.

Das Reservoirmodell ist zwar das meist benutzte, hat jedoch den Nachteil, daß es keine homoeostatischen Reaktionen der Tiere erlaubt. Die wirksamen homoeostatischen Kompensationsmechanismen sind jedoch für klinische Belange von Bedeutung (57).

Beim einfachen Entblutungsmodell können die Tiere bis zu einem gewissen Grad kompensieren. Nur so können die hmoeostatischen Mechanismen aufrechterhalten werden.

Dieses von uns gewählte Modell kommt somit den klinischen Bedingungen weit näher und führt, falls keine Behandlung erfolgt, zum Tod der Tiere (41, 42).

Die Induktion eines hämorrhagischen Schocks hängt einmal vom entzogenen Blutvolumen und von der Dauer der Hypotension ab, zum anderen von den individuell unterschiedlichen Gefäß- und Kreislaufreaktionen der Tiere gegenüber Blutverlusten.
Hohe Verluste im Februar mit unerwarteten frühsommerlichen Außentemperaturen zeigten die Toleranzunterschiede in Abhängigkeit von Raumtemperatur und Jahreszeit.

In der Western Reserve Technik nach Wiggers (199) wird durch stufenweises Entbluten auf einen im voraus bestimmten arteriellen Mitteldruck und durch zusätzlich notwendige kleinere Blutentnahmen ein konstant niedriger Blutdruck aufrechterhalten. Der Vorteil dieser Methode, die wir in modifizierter Form benutzten, besteht in der genauen Reproduzierbarkeit des Entblutungsmechanismus. Der Nachteil einer fortwährenden Aufrechterhaltung eines konstanten Blutdrucks wurde bereits erwähnt.

Fines (64) Vorschlag, den Blutdruck bei Kaninchen auf 40 bis 45 mmHg zu senken, konnten wir in unseren Experimenten nicht realisieren, da die kritische Grenze des arteriellen Blutdrucks bei 50 mmHg lag.
Ein zu hoher Blutverlust konnte den Tod bedeuten, ein zu geringer die Entwicklung eines Schockstadiums in Frage stellen.
Stark differierende blutchemische Parameter im Schock ließen jedoch vermuten, daß trotz identischer Versuchsbedingungen oft kein vergleichbares Schockstadium zu erzielen war.

Das zu transfundierende Blut wurde vor der Reinfusion aufgewärmt, um die von Aeberhard und Jenny (2) sowie Boyan und Howland (20) beschriebene Asystolie bei Verabreichung kalten Bluts zu vermeiden.

Probeentnahme- und Analysefehler

Mit zufälligen Fehlern muß bei jeder Probenahme und Analyse gerechnet werden, die im einzelnen oft nicht nachzuweisen sind.

Die angewandten biochemischen Analysemethoden sind in sich mit einer gewissen Variabilität behaftet, die gegenüber biologischen Streuungen nicht zu vernachlässigen sind (15).

Variable Meßtemperaturen, Messungen bei ungenügendem Vorlauf, nicht den Reinlichkeitserfordernissen entsprechenden Reagenzien oder Glaswaren sowie Auswertungsfehler können zu unterschiedlichen Meßergebnissen führen.

Nicht exakt identische Versuchsbedingungen verursachen ebenfalls eine erhebliche Streuung von Einzelwerten. So konnten Matthes et al. (130) nachweisen, daß Konservenblut bereits 2 Stunden nach Entnahme aus dem Kühlschrank Zimmertemperatur aufwies, was zu einer Zunahme der Stoffwechselrate führte.

Durch Aufbewahrung der Plasmaproben im tiefgefrorenen Zustand (-20°C) dürfte es jedoch zu keinen nennenswerten Veränderungen der Lipidkonzentrationen kommen. Obwohl frühere Untersucher über eine Ab- bzw. Zunahme der UFS berichteten, konnte Braun (22) trotz eines vermehrten Triglyceridgehaltes keine Lipolyse beobachten. Die UFS-Konzentration blieb über 8 Monate unverändert.

Darby und Schwarz (43, 169) fanden keine signifikanten Veränderungen des Phosphatgehalts. Auch das Gesamtcholesterin unterlag nach Untersuchungen von Mühlfellner (144) keinen Alterationen.
Über die anderen von uns untersuchten Parameter liegen diesbezüglich noch keine Erfahrungen vor.

B. Diskussion der Ergebnisse

Hämodynamik

Im europäischen Schrifttum wird der hypovolämische Schock oft in eine kompensierte und dekompensierte Phase unterteilt. Die Kompensation geht infolge der Vasodilatation in eine Dekompensation über.

Makrohämodynamische Auswirkungen in der akuten Entblutungsphase sind Tachykardie und die Zunahme des peripheren Strömungswiderstandes auf Kosten der Gewebsversorgung (201).

Bei kontinuirlichem Entzug von arteriellem Blut bleibt der arterielle Mitteldruck über lange Zeit unverändert. Ein Hinweis auf die kompensatorische Vasokonstriktion ist lediglich die Einschränkung der Blutdruckamplitude.

Erst ein ernsthafter Blutverlust führt zur Hypotension und Minderdurchblutung lebenswichtiger Organe und, falls keine Volumensubstitution erfolgt, zur irreversiblen Zellschädigung.

Nach einem Abfall des arteriellen Mitteldrucks, der als Funktion des HZV und des peripheren Strömungswiderstandes aufzufassen ist, auf Werte um 50 mmHg und einem akuten Blutverlust von ca. 40% der Gesamtblutmenge, erfolgte noch vor Transfusion ein geringer Wiederanstieg infolge extravasalem Flüssigkeitseinstrom und Herzfrequenzsteigerung im Rahmen frühzeitiger Kompensationsversuche beim Kaninchen.

57% der Tiere, die 10 Tage gelagertes Konservenblut erhielten, verzeichneten einen weiteren Abfall des arteriellen Mitteldrucks zu Beginn der Reinfusion, während nach Frischblutgaben nur 17% der Testtiere eine fallende Tendenz aufwiesen.

Drucker, Rush und Selmonosky (51, 52, 163, 164, 176) kamen in ihren Experimenten zu ähnlichen Ergebnissen.

Reissigl (157) war der Meinung, daß die Bluttransfusion den arteriellen Blutdruck nur indirekt über das HZV und den peripheren Widerstand beeinflussen würde.
So könnte man den Transfusionseffekt einer Blutdrucksenkung auf eine azidotische Myokard- und Gefäßwandschädigung in der irreversiblen Schockphase, bei gleichzeitiger herabgesetzter Ansprechbarkeit der Chemo- und Barorezeptoren, zurückführen.
So wies der arterielle Mitteldruck der Versuchstiere der Gruppe A, die sich in einem reversiblen Schockzustand befanden, keinen signifikanten Unterschied nach Konservenblut- bzw. Frischblutgabe auf, erreichte jedoch nur 90% seines Ausgangswerts.

Beobachtungen anderer Autoren (71, 163, 164, 199) bestätigten diese Entwicklung.

Bond et al. (17) fanden in ihren Experimenten einen Verlust des Gefäßtonus und somit des peripheren Gefäßwiderstandes in der späten oligämischen Phase und führten dies auf eine vermehrte Synthese und Freisetzung von Prostaglandin E zurück, das die adrenerge Neurotransmittersubstanz (Noradrenalin) inhibiert.
Tiere mit anhaltender Gefäßkonstriktion überlebten.
Es ist somit zu vermuten, daß mit Eintreten eines erneuten Blutdruckabfalls nach Transfusion der Organismus das Stadium der Irreversibilität erreicht hat.

Der von uns während des Experiments registrierte zentralvenöse Mitteldruck (ZVD) vermittelt einerseits ein Bild über den venösen Rückstrom und zum anderen über eine suffiziente Auswurfleistung des Herzens.
Ein Abfall des ZVD signalisiert entweder einen Volumenmangel oder ist Ausdruck einer insuffizienten kardialen Leistung.
Die Höhe des ZVD muß allerdings nicht unbedingt mit der realen Gefäßfüllung korrelieren. Die Aussagekraft eines pathologisch erniedrigten ZVD ist jedoch insofern recht groß, als dabei mit Sicherheit eine ungenügende Gewebsperfusion angenommen werden kann (4, 5).
Allerdings sei hervorgehoben, daß zur Erfassung einer pulmonalen Schädigung die Messung des Pulmonalarteriendrucks vorzuziehen ist, da es erst im fortgeschrittenen Stadium der Pulmonalinsuffizienz zu einem ZVD-Anstieg kommt.

Damit waren die in unseren Experimenten nur unwesentlichen Veränderungen des venösen Mitteldrucks während der relativ kurzen Beobachtungsphase erklärt.

Die Herzfrequenz nahm in unseren Versuchen innerhalb der ersten Minuten der Entblutung kompensatorisch zu. Wurde ein arterieller Mitteldruck von 90 Torr unterschritten, sank die Frequenz und stieg dann in der späten hypovolämischen Phase kompensatorisch wieder an.

Ähnliche Verläufe wurden von Ehrlich (57) und Kirchheim (108) beschrieben.

Wie Chien (35) beobachteten auch wir insbesondere bei hohen Ausgangswerten einen zeitlich begrenzten Abfall der Herzfrequenz in der Entblutungsphase. Diese paradoxe Bradykardie nach akuter Blutdrucksenkung läßt an eine verzögerte Wirksamkeit des sympathiko--adrenergen Systems denken (44).

Auch Kirchheim (108) fand in seinen Experimenten eine bradykarde Phase und führte dies auf eine herabgesetzte Barorezeptorentätigkeit mit gleichzeitiger Erregung der Chemorezeptoren zurück. Durch die simultane Erregung des Vagus und Sympathikus würde die reflektorisch bedingte Tachykardie vagal aufgehoben, unterstützt durch die Steigerung der Chemorezeptorentätigkeit infolge eines Hypotonie bedingten O_2-Defizits.

Während nach Frischblutgabe Herz- und Atemfrequenz wieder ihre Ausgangswerte erreichten, beobachteten wir nach Transfusion älteren Konservenbluts niedrigere Frequenzen infolge des prozentual höheren Anteils sich im irreversiblen Schockzustand befindlicher Testtiere, deren Herzfrequenz nach Transfusion signifikant abfiel.

Das (44) führte dies auf ein Nichtansprechen sympathiko-
-adrenerger Impulse zurück.

Ebenfalls einen Frequenzabfall beobachtete Reissigl (157) im Verlauf der Progressivität eines Schocks in der Phase der zentralen Hypoxie.

Wärmeverluste treten besonders im Volumenmangelschock auf. Obwohl wir über eine rektal liegende Sonde einen Temperaturabfall beobachteten, dürfte die Hauttemperaturmessung zur Beurteilung der peripheren Situation den wichtigeren Parameter darstellen.

Steigt nach Volumensubstitution die Hauttemperatur als Folge wieder eröffneter peripherer Hautgefäße, dürfte dies prognostisch günstig zu bewerten sein.

Während in unseren Experimenten ein kontinuierlicher Wiederanstieg der rektal gemessenen Körpertemperatur nach Frischblutgaben zu verzeichnen war, kam es zu einem weiteren Abfall nach Konservenbluttransfusion, obwohl dieses aus o. g. Gründen im Wasserbad aufgewärmt wurden.

Unsere Ergebnisse verdeutlichen eine signifikant höhere Überlebensrate frischbluttransfundierter Tiere im Schock.
Drei von 18 Tieren (17%) wiesen eine Therapieresistenz auf, dagegen erreichten 8 Kaninchen von 14 in Serie I das Stadium der Irreversibilität.

Zu ähnlichen Resultaten kamen Huggins (93) und Collins (48), wo 4 von 11 Ratten nach Frischbluttransfusion verstarben, während sie nach Verwendung 14 Tage alten Blutes 9 von 11 Tieren verloren.

Die hyperventilatorisch bedingte Alkalose, die wir vermehrt nach Frischblutgaben beobachteten, könnte nach Rokkanen (159) die Überlebenschance im hämorrhagischen Schock infolge eines positiven Einflusses auf den intrazellulären pH erhöhen.

Obwohl der Zeitpunkt einer therapierefraktären Schädigung des Organismus noch nicht sicher abzugrenzen ist, deutet ein nach Transfusion erneuter bzw. persistierender Blutdruckabfall, ein Frequenzabfall sowie ein Rückgang der Körpertemperatur auf ein erreichtes irreversibles Schockstadium hin.

Jede zusätzliche Volumenbelastung führte nur zu einem rascheren Tod der Tiere, wahrscheinlich infolge einer Dekompensation des Herzens mit nachfolgender respiratorischer Insuffizienz.

Fettstoffwechsel

Die Diskussion der Ergebnisse im Lipidstoffwechsel berücksichtigt zum einen die metabolischen Veränderungen im hämorrhagischen Schock auf Grund einer inadäquaten Gewebsperfusion und zum anderen Veränderungen in gelagerten Vollblutkonserven und deren Auswirkungen auf den Empfängerorganismus im Vergleich zu Frischbluttransfusionen.

Veränderungen der Gesamtlipide, die hauptsächlich aus Cholesterin, Triglyceriden, Fettsäuren und Phosphatiden bestehen, erscheinen wenig aussagekräftig, da pathologische Alterationen einzelner Fettfraktionen in der biologischen Streuung der Normalwerte anderer übersehen werden können.

Im Hinblick auf den Energiestoffwechsel kommen den UFS, dem freien und Gesamtglycerin und den Triglyceriden die wesentlichere Bedeutung zu.

Die von mehreren Autoren (62, 67, 94, 95, 198) beschriebene Erhöhung des Gesamtcholesterins, der Lipoproteide, Phosphatide und der freien Fettsäuren im Schock konnte von uns nicht bestätigt werden.

Vielmehr fanden wir beim Kaninchen einen signifikanten Abfall der Gesamtlipide, ß-Lipoproteide, Phosphatide und des Gesamtcholesterins, während die Serumkonzentrationen des freien und Gesamtglycerins sowie der Triglyceride erhöht waren. Der Abfall der UFS-Konzentration im Serum betrug 20%.

Diese Ergebnisse gehen mit den Beobachtungen von Darby, Meng und Wadström (43, 134, 193) konform, die einen Abfall des Cholesterins und der Phosphatide im Schock nachwiesen, dessen Bedeutung jedoch noch unklar bleibt.

Eine herabgesetzte Syntheserate der Lipoproteide, Träger des Cholesterins und der Phosphatide, infolge mangelnder Durchblutung im hämorrhagischen Schock könnte eine Erklärung für die erniedrigten Cholesterin- und Phosphatidspiegel im Plasma sein (16).

Auf Grund des Plasmaeinstroms aus dem Interstitium während der Zentralisationsphase kann es sich auch um einen Verdünnungseffekt handeln.

Andere Autoren (41, 42, 133) fanden nur geringfügige Konzentrationsänderungen der Gesamtlipide im Schock. Veränderungen, so stellten sie fest, würden erst nach Stunden bis Tagen auftreten.

Die von uns gefundene erhöhte Triglyceridkonzentration im Schock dürfte Folge einer vermehrten Reveresterung durch Hydrolyse entstandener freier Fettsäuren sein (156).

Pathologische Folgezustände einer auch von Kovách (111) beobachteten signifikanten Erhöhung der Glycerinkonzentration im Schock sind praktisch nicht bekannt, so daß sich unser Hauptinteresse auf die unveresterten Fettsäuren (UFS) konzentriert.

Eine Reihe von Autoren (22, 57, 158, 192, 193, 203) fanden erhöhte Serumkonzentrationen an freien Fettsäuren und freiem Glycerin infolge einer Energiemangelsituation im hämorrhagischen Schock.

Neuere Untersuchungen berichteten über einen Abfall der UFS-Konzentration im Blut (16, 48, 49, 60, 61, 62, 66, 74, 182).

Farago (61) sah in der Entblutungsgeschwindigkeit eine Ursache für das unterschiedliche Verhalten der UFS. So nahm die Konzentration bei schnellem Entbluten deutlich ab, während bei sukzessiven Blutverlusten ein Anstieg der UFS zu beobachten war.
Auch muß ein erhöhter Katecholaminspiegel nicht zugleich mit einer hohen UFS-Konzentration einhergehen, falls, wie im hämorrhagischen Schock, die Durchblutung des Fettgewebes entscheidend herabgesetzt ist (32, 82, 111, 184).

Dies würde unsere Ergebnisse eines Abfalls der UFS--Konzentration um 20% bestätigen.

Theoretisch könnte der Abfall sowohl durch eine verminderte Mobilisation aus den Fettdepots als auch durch eine erhöhte Utilisation oder durch Kombination beider Faktoren erklärt werden. Auch ein durch Hämodilution bedingter Verdünnungseffekt ist zu diskutieren.

Rosell et al. (161) führten die differierenden UFS--Konzentrationen im Schock auf eine unterschiedliche Anästhesietiefe, auf Perfusionsstörungen des Fettgewebes oder eine Blockade der adrenergen Substanzen zurück.

Schon Spitzer (184) vermutete eine verminderte Ansprechbarkeit des Fettgewebes auf Katecholamine im hämorrhagischen Schock. So erreichte Stoner (186) trotz Gaben von Noradrenalin keine weitere Erhöhung der UFS bei Ratten, die sich im Tourniquetschock befanden.

Andere Autoren (65, 85, 179) beschrieben eine herabgesetzte lipolytische Wirkung der Epinephrine bei bestehen einer dekompensierten Azidose. Eine Lactatazidose soll zudem die Reveresterung freier Fettsäuren erhöhen (16, 183).

Die Anwesenheit von Albuminen als Transportvehikel dürfte eine Voraussetzung für die Freisetzung UFS aus dem Fettgewebe sein (186, 193).

Buhr (25) und Mollison (142) fanden jedoch im Entblutungsschock einen Abfall der Albuminkonzentration infolge einer Permeabilitätsstörung im Kapillargebiet. Spector (181) nahm an, daß die Bindung UFS an Albumin bei niedrigem pH zudem vermindert sei.

Während Kashyap und Mitarbeiter (104) im hämorrhagischen Schock von Kaninchen einen signifikanten Abfall der UFS im Plasma fanden, war die UFS-Konzentration im Fettgewebe deutlich erhöht. Eine Vorbehandlung mit α- Blockern führte beim Entblutungsschock zu einem signifikanten Anstieg der arteriellen UFS im Plasma. Dies läßt vermuten, daß eine Hypoperfusion des Fettgewebes im Schock ein Freisetzen vermehrter UFS aus dem Fettgewebe verhindert.

Wesentlich erscheint uns somit der Gedanke, daß infolge einer Minderperfusion des subcutanen Fettgewebes im Schock die Katecholamine ihr Erfolgsorgan nicht erreichen und die vermehrten Lipolyseprodukte nicht in der Lage sind, das Fettgewebe auf dem Blutweg zu verlassen.

Eine Erklärung für eine reduzierte Lipolyse unter experimentellen Bedingungen dürfte die begrenzte Verfügbarkeit von ATP im Fettgewebe sein (137, 168, 182).

Da das Fettgewebe die größte Energiequelle des Organismus darstellt, dürfte das Energiebedürfnis im fortgeschrittenen Schock infolge der verminderten Freisetzung UFS nicht gedeckt sein!

Die als Folge der Vasodilatation im refraktärem Schockzustand auftretenden hohen UFS-Konzentrationen können die bereits eingetretenen irreversiblen Schäden lebenswichtiger Organe nicht mehr aufhalten.

Über Fettstoffwechselveränderungen in ACD-stabilisierten Vollblutkonserven liegen nur wenige Untersuchungen vor.

Während zehntägiger Lagerung von Kaninchenblut in ACD kam es in unseren Untersuchungen zu keinen Veränderungen der ß-Lipoproteide, Phosphatide, Triglyceride und des freien und Gesamtglycerins gegenüber Frischblut. Die UFS und das Gesamtcholesterin waren erhöht.

Die große biologische Streuung der Normwerte sowie die geschlechtlich unterschiedliche Cholesterinkonzentration beim Kaninchen könnte den höheren Cholesterinwert erklären.
Allerdings könnte auch ein Verlust der Erythrozytenlipide, die hauptsächlich aus Cholesterin und Phosphatiden bestehen, eine Erhöhung der Plasmakonzentration bedingen (146). Auch die Thrombozyten verlieren innerhalb von 3 Tagen 15% ihres Gesamtcholesteringehalts (183).

Junger (101) fand in 331 Vollblutkonserven außer einem geringen Anstieg der UFS und des freien Glycerins keine Veränderungen weiterer Lipidparameter.

Nach Transfusion von gelagertem Konservenblut blieb die im Schock hohe Triglyceridkonzentration im Gegensatz zu Frischblutgaben bestehen als Zeichen einer persistierenden Energiegewinnung aus dem Fettstoffwechsel.

Für einen Rückgang der Lipolysetätigkeit im Fettgewebe sprach der Abfall des freien Glycerins nach Frischbluttransfusion.

Beim Gesamtcholesterin kam es nach Gabe von Konservenblut zu einer signifikanten Erhöhung gegenüber einer Frischbluttransfusion, was Folge einer in den Konserven gefundenen hohen Cholesterinkonzentration sein könnte.

Nach dem Abfall der Serumkonzentration unveresterter Fettsäuren im Schock kam es zu einem kontinuierlichen Wiederanstieg nach Transfusion ohne signifikantem Unterschied beider Serien.

Betrachtete man jedoch die Versuchstiere, die zum Zeitpunkt der Transfusion bzw. während der Transfusion in einen irreversiblen Schockzustand gerieten (Gruppe B), so fand man signifikant hohe UFS-Konzentrationen eine Stunde nach Transfusionsende gegenüber der reversiblen Schockgruppe A.

Während das Gesamtglycerin in beiden Serien nach der Transfusion weiter anstieg, fanden sich nur unwesentliche Konzentrationsunterschiede bei den Gesamtlipiden, den ß-Lipoproteiden und Phosphatiden.

Bei den Testtieren der Gruppe A, die sich für die Dauer des Experiments in einem therapierbaren Zustand befanden, beobachteten wir nach Verabreichung von gelagertem Konservenblut höhere Serumkonzentrationen an Triglyceriden, UFS und des Gesamtcholesterins sowie einen Abfall des freien Glycerins.
Bei den Phosphatiden, den Gesamtlipiden und ß-Lipoproteiden fanden wir keine Unterschiede.

95% der Testtiere, die sich in einem irreversiblen Schockzustan befanden, verstarben an einer pulmonalen Insuffizienz in Form eines Atemstillstandes. Nur zwei erlagen einem kardialen Versagen.

Ein pulmonales Versagen wurde von vielen Autoren (109, 122, 175) als häufigste Todesursache des Schocks beschrieben.

Häufigkeit und Intensität fettembolischer Gefäßverschlüsse untersuchte Brunner (24) an Patienten, die ohne vorangegangenes Trauma in den Zustand eines hypovolämischen Schocks gerieten und verstarben. Er fand bei 57% eine Fettembolie, deren Intensität jedoch minimal war und somit nie eine klinisch relevante Dimension erreichte. Er folgerte daraus, daß erst die Kombination von Trauma und Volumenschock die Konstellation schaffe, auf deren Boden sich eine klinisch relevante Fettembolie mit massiven fettembolischen Gefäßverschlüssen entwickeln kann.

Kox und Mitarbeiter (113) betonten in ihrer Fettstoffwechselstudie beim Kaninchen, daß eine Intravasation von Knochenmarksfett nach Trauma und Schock auftreten kann, die Menge jedoch nicht genüge, um einen Verschluß der Lungenkapillaren von klinischer Bedeutung hervorzurufen.

Der Schluß liegt somit nahe, daß sich Veränderungen der Serumlipide an einem komplexen pathologischen Geschehen an der Lungenmembran beteiligen, das zu einem sogenannten Fettemboliesyndrom und letztendlich zum pulmonalen Versagen führt.

So stellte Harrfeldt (80) fest, daß nicht die intravasalen Fetttropfen die wichtigste Rolle spielen, sondern die akute intravasale Zirkulationsstörung, Veränderungen der rheologischen Qualität des Blutes, Fettstoffwechselstörungen, Veränderungen der Gerinnungsfaktoren sowie die Hypoxie das klinische Bild des Fettemboliesyndroms bestimmen.

Oyarzun und Vergara (151) fanden eine qualitative Veränderung des Phospholipidgehalts des Surfactant im hämorrhagischen Schock, was zum Abfall der Oberflächenaktivität in den Alveolen führte.

Carey et al. (29, 30) wiesen auf die pulmonale Schädigung ungebundener zirkulierender freier Fettsäuren hin.

Zusammenfassend seien die unterschiedlichen Auswirkungen von Frischblut gegenüber Konservenblutgaben auf den Fettstoffwechsel im hämorrhagischen Schock nochmals erwähnt.

Während die Gabe von Frischblut die lipolytische Aktivität, erkenntlich an einer gegenüber gelagertem Vollblut niedrigeren UFS-Konzentration und sich den Normwerten nähernden Triglycerid-, ß-Lipoproteid-, Phosphatid- und Gesamtcholesterinspiegel, deutlich herabsetzt, beeinflußt die Transfusion von 10 Tage altem Konservenblut eine schockbedingte metabolische Entgleisung in einem weit geringeren Ausmaß.

Eine signifikant höhere Anzahl an Testtieren erreichten nach Transfusion von gelagertem Konservenblut das Stadium der Irreversibilität.

Möglicherweise ist das geringe Angebot energiereicher Phosphate älterer Blutkonserven die Ursache eines Fortbestehen des Schocks unter weiterer Ausschöpfung der Lipide als Energiereserven.

Infolge der Minderperfusion des Fettgewebes kann es jedoch nur zu einer beschränkten Nutzung freier Fettsäuren kommen. Verbunden mit der hypoglykämischen Situation der späten Schockphase besteht somit ein ernst zunehmender Energiemangel, der zur Störung wichtiger Stoffwechselvorgänge führt und letztendlich an einer irrversiblen Schädigung lebenswichtiger Organe beiträgt.
Das Verabreichen von α- Blockern bei ausreichender Volumenzufuhr erscheint sinnvoll.

Der Diskussion des Säure-Basen-Haushalts vorangestellt seien die Hämatokrit- und Hämoglobinveränderungen im Schock und nach Transfusion.

Die von uns ermittelten HK- und Hb-Werte zeigten einen regelmäßigen Abfall während der akuten Entblutungsphase als Folge eines kompensatorischen Einstroms extravaskulärer Flüssigkeit in den intravasalen Raum.

Bond und Mitarbeiter (17) beobachteten einen steten Hb-Anstieg während der Entblutung, was sie auf einen intravaskulären Flüssigkeitsverlust zurückführten.

Eine von Mollison (142) und Buhr (25) gefundene Hypoalbuminämie im Schock, die zu einem erniedrigten kolloid-osmotischen Druck im Gefäßsystem beiträgt, könnte den Flüssigkeitsverlust erklären.

Beobachtungen, daß nach Retransfusion infolge eines Plasmaverlustes die HK- und Hb-Werte ihre Ausgangskonzentrationen erheblich überschreiten, konnten wir in unseren Untersuchungen nicht bestätigen (21, 108, 125, 164, 176, 178).

Nach Frischbluttransfusion erreichten sowohl der Hämatokrit als auch das Hämoglobin mit 85% annähernd die Ausgangswerte. Nach Gabe von Konservenblut blieben beide Parameter erniedrigt (74%). Eine Erklärung dafür könnte ein Einstrom extravasaler Flüssigkeit infolge einer schockbedingten Schädigung der Kapillarwand sein.

Säure-Basen-Haushalt

Zum besseren Verständnis dient die Kenntnis von Veränderungen des Säure-Basen Gleichgewichts in gelagerten Vollblutkonserven.

Bei Mischung von Spenderblut und ACD-Stabilisator binden sich H^+-Ionen an das Hämoglobin und die Proteinpuffer. Der Rest der Wasserstoffionen verbindet sich mit Bicarbonat. Das H_2CO_3 spaltet sich schließlich in CO_2 und H_2O.
Da eine Elimínierung des freigesetzten CO_2 aus dem Konservenblut nicht möglich ist, erreicht das gelöste CO_2 hohe Werte (37, 191).
Beide Veränderungen, die Abnahme des Bicarbonats und die bemerkenswerte CO_2-Zunahme finden somit ihre Erklärung in den Bemühungen des Blutes, den fixierten Säuregehalt einer ACD-Lösung (pH von 5) zu puffern (26, 90, 92, 170, 179).

Die fortschreitende Säuerung des Konservenbluts ist zudem Folge des Erythrozytenstoffwechsels. Es kommt zu einer intrazellulären Ansammlung saurer Stoffwechselprodukte, vornehmlich des Lactats und zu einem dadurch bedingten pH-Abfall (9, 72, 185).
Der hohe Gehalt an CO_2, Lactat und Citrat tragen somit gemeinsam zur azidotischen Stoffwechsellage im Konservenblut bei (38).

Unsere Blutgasmessungen aus 10 Tage gelagerten Vollblutkonserven ergaben ein niedriges pO_2 von 28,6 Torr, einen sehr hohen Kohlendioxidpartialdruck von 191 Torr, sowie eine Sauerstoffsättigung von 33,5%. Der pH lag im Durchschnitt bei 6,155.

Andere Untersucher (26, 90, 91, 100, 185) fanden im gelagerten Blut pO_2-Werte zwischen 8 und 17 Torr und einen pCO_2 zwischen 132 und 191 Torr.

Collins (37), Mollison (142) und Sommerkamp (180) ermittelten in 10-14 Tage altem Konservenblut pH-Werte zwischen 6,56 und 6,71, einen pCO_2 von 150 Torr und einen Buffer Base-Wert zwischen 28 und 35 mMol/l, während 3-4 Stunden altes Frischblut einen pH von 6,86, einen pCO_2 von 103 Torr und einen Buffer Base zwischen 20 und 25 mMol/l aufwies.

Während eine Reihe von Autoren (23, 26, 27, 37, 72, 96, 123, 132, 165, 200) im Frischblut pH-Werte zwischen 6,9 und 7,1 beobachteten mit gleichzeitiger pO_2-Erniedrigung (21-35 Torr) und geringer pCO_2-Erhöhung (103-125 Torr), fanden wir ein pO_2 von 104,5 Torr, ein pCO_2 von 80,8 Torr und der pH-Wert lag im Durchschnitt bei 6,71.
Die Sauerstoffsättigung war mit 87,4% höher als in den Experimenten von Broghammer (23), der lediglich eine Sättigung von 29% fand.

Die differierenden Ergebnisse könnten durch eine unterschiedliche Dauer von Abnahme bis laborchemischer Bestimmung bzw. durch verschiedene Lagerungsbedingungen bis zur Analyse bedingt sein.

Valtis und Kennedy (191) sowie weitere Autoren (27, 82, 110, 150, 154) stellten eine erhöhte O_2-Affinität bei gelagerten Erythrozyten fest, was Wilson (200) und Collins (38) auf einen erythrozytären Abfall des 2,3 DPG zurückführten.

Valtis und Kennedy (191) beobachteten allerdings erst 20 Stunden nach Entnahme eine leichte Linksverschiebung der O_2-Dissoziationskurve, so daß bei 2-3 Stunden altem Frischblut mit keiner Erhöhung der Sauerstoffaffinität zu rechnen ist (179).

Während wir einen signifikanten Abfall der Sauerstoffsättigung und des pO_2 nach Einleitung der Narkose bei steigender Tendenz des pCO_2 fanden, konnten Engel (59) und King (106) keine Auswirkungen der Nembutalnarkose auf die Blutgase von Kaninchen feststellen.

Die dämpfende Wirkung von Pentobarbital auf den respiratorischen Antrieb des ZNS ist hinreichend bekannt und dürfte die pO_2-Erniedrigung bzw. pCO_2-Erhöhung erklären.

Während die Sauerstoffsättigung und der Sauerstoffpartialdruck in der Phase der akuten Entblutung anstiegen, kam es in unseren Experimenten zu einem Abfall des pCO_2, des aktuellen und Standard-Bicarbonats und der Buffer Base. Der Base-Excess erreichte negative Werte um -12 mMol/l.

Auch Rokkanen (159) und Schweizer (172) fanden beim Entbluten von Kaninchen einen Anstieg des arteriellen pO_2 als Folge der Hyperventilation und eines von Kinney (136) diskutierten verminderten O_2-Verbrauchs im hämorrhagischen Schock infolge einer Mikrozirkulationsstörung bedingten inadäquaten O_2-Aufnahme ins Gewebe.

Arterio-venöse Shunts, eine erhöhte O_2-Affinität des Hämoglobins und der Verlust der oxydativen Energiegewinnung durch die Mitochondrien sind weitere Faktoren, die einen erhöhten arteriellen Sauerstoffpartialdruck im Schock erklären würden.

Während Carey (29) und Jakobson (97) keine Veränderungen des pO_2 fanden, beschrieben Zimmermann (202) und Kinney (107) einen pO_2-Abfall als Folge eines interstitiellen Ödems der Lunge und damit verbundenen Diffusionsstörungen.

Eine zunehmende Perfusionsgeschwindigkeit und die Ausbildung arterio-venöser Shunts infolge mikroembolischer Verschlüsse führt zu einer verkürzten Kontaktzeit und damit Mindersättigung der Erythrozyten. Die dadurch bedingte Hypoxie bleibt ein zentrales Problem des Schocks.

Ein Abfall des arteriellen CO_2-Gehalts, des Bicarbonats und des pHs im Schock und die Entstehung einer metabolischen Azidose durch Anhäufung saurer Stoffwechselprodukte infolge einer adäquaten Gewebsperfusion ist hinreichen bekannt (108, 202).

Das Standard-Bicarbonat ist parallel zum Volumenmangel und pH-Abfall erniedrigt (9, 27, 50, 70, 88, 108, 159). Daraus resultiert eine Überforderung der Reglersysteme insbesondere dann, wenn gleichzeitig die Organfunktionen von Lunge und Niere mit beeinträchtigt sind und die Ansprechbarkeit des Herzkreislaufsystems auf die vermehrt ausgeschütteten Katecholamine mit zunehmender Azidose vermindert wird.

Ein herabgesetztes pCO_2 als Ausdruck einer alveolären Hyperventilation zur Kompensation der metabolischen Azidose im Schock wurde von einer Reihe von Autoren beschrieben (21, 29, 44, 108, 170, 171, 190, 202).

Ein Abfall der Atemfrequenz kann als Zeichen eines Versagens kompensatorischer Mechanismen gewertet werden und begünstigt den Übergang in ein refraktäres Schockstadium.

Der negative Base-Excess als Ausdruck einer Verminderung der Gesamtpufferkapazität drückt das Ausmaß der metabolischen Entgleisung aus.

Nach Frischbluttransfusion beobachteten wir einen Abfall des im Schock hohen pO_2, während nach Gabe von gelagertem Konservenblut einem initialen Abfall ein Anstieg des pO_2 folgte. Das pCO_2 verhielt sich entgegengesetzt.

Balcerzak (8) wies einen starken Anstieg des pO_2 nach Transfusion alter Blutkonserven gegenüber Frischblut nach. Anschließend erfolgte ein Abfall, wodurch nach Frischblutgaben wieder Ausgangswerte erreicht wurden.

Balcerzak (8) und Collins (37) fanden außerdem einen signifikanten Anstieg des pCO_2 nach Transfusion von Konservenblut mit nachfolgendem raschen Abfall. Nach Frischblutgaben nahm die pCO_2-Konzentration nicht zu.

Diese Ergebnisse dürften in dem auch von uns gefundenen hohen pCO_2-Gehalt gelagerter Konserven ihre Erklärung finden.
Der anschließende pCO_2-Abfall in beiden Serien könnte Folge sich anhäufender fixer Säuren und damit verbundener Hyperventilation sein (21, 190).

Während der durchschnittliche pH nach Konservenbluttransfusion bei 7,354 lag, erreichte er nach Frischblutgaben gering alkalische Werte (7,421).

Diese Ergebnisse fanden ihre Bestätigung in den Untersuchungen von Balcerzak (8), Cook (40), Mohn (141), Litwin (123) und Rush (164), die nach Transfusion einen kurzfristigen pH-Abfall beobachteten mit anschließender steigender Tendenz bis zum Erreichen physiologischer Bereiche.

Bestehen schockbedingte pathophysiologische Veränderungen der Lunge, wie Schädigung der Kapillarwand und die damit verbundene Zunahme der Kapillarpermeabilität, die Zerstörung des Surfactant und Atelektasenbildung, dürfte auch eine kompensatorisch bestehende Hyperventilation nicht mehr in der Lage sein, daß sich anhäufende CO_2 zu eliminieren. Eine kombinierte respiratorische und metabolische Azidose wäre die Folge.

Zwei Stunden nach Transfusion von Frischblut kam es zu einer Zunahme des Standard-Bicarbonats auf über 80% des Ausgangswerts und einem negativen Base-Excess von -3,5 mMol/l, während nach Konservenblutgabe das Standard-Bicarbonat nur 66% erreichte und der negative Basenüberschuß bei -9,5 mMol/l lag.

Dies zeigte, daß eine Transfusion von gelagertem Vollblut nur zu einer geringen Korrektur des Säureüberschusses führte, während sich Frischblutgaben günstiger auf die metabolische Situation auswirkten.

Ein Teil der mit Frischblut auftransfundierten Kaninchen entwickelte eine metabolische Alkalose infolge des Citratstoffwechsels unter Bildung von Bicarbonat. Ein prognostisch wertvolles Zeichen erscheint somit eine Zunahme des aktuellen Bicarbonats zu sein.

Signifikant niedrige Bicarbonat-Konzentrationen und einen hohen Säurenüberschuß mit pH-Werten um 7,2 fanden wir im Kollektiv der sich im refraktären Schockzustand befindlicher Testtiere.

Ein Abfall des pHs, Base-Excess, Bicarbonats sowie der Buffer Base kennzeichneten die dekompensierte metabolische Azidose, die weit häufiger bei Versuchstieren auftrat, die Konservenblut erhielten.

Schweizer und Howland (90, 170) sowie Collins (37, 38) fanden eine Intensivierung der metabolischen Azidose nach Massivtransfusionen im hämorrhagischen Schock.

Unsere tierexperimentellen Untersuchungen zeigten einen deutlichen Unterschied in den Auswirkungen von Frischblut- bzw. Konservenbluttransfusionen auf den Säure-Basen-Haushalt eines sich im hämorrhagischen Schock befindlichen Empfängerorganismus.

Während die Frischblutgabe eine schockbedingte metabolische Azidose in den meisten Fällen zu beseitigen vermochte, kam es zu einem Fortbestehen, zum Teil zur Intensivierung einer dekompensierten metabolischen Azidose nach Massivtransfusion von gelagertem Blut.

V. Klinische Relevanz

Tierexperimentell gewonnene Ergebnisse können nur mit Einschränkung auf den Menschen übertragen werden. Außerdem werden Schockexperimente an primär jungen und gesunden Versuchstieren durchgeführt, während man beim Menschen auch Vorerkrankungen mit berücksichtigen muß.

Bei einem Schockpatienten von einem irreversiblen Schockzustand zu sprechen, hieße auf jegliche Therapie verzichten zu können. Dazu gibt es bis heute noch keine Berechtigung, da der weitere Verlauf nicht mit letzter Sicherheit vorausgesagt werden kann.

Trotzdem tragen Tierversuche zum besseren Verständnis pathophysiologischer und biochemischer Abläufe bei und können richtungsweisend für mögliche therapeutische Konsequenzen sein. Unter diesem Aspekt betrachten wir unsere Ergebnisse und in der Literatur erhobene Befunde und besprechen die Möglichkeit der klinischen Anwendung.

Der Eckstein in der Behandlung des hypovolämischen Schocks ist die Verabreichung eines adäquaten Volumenersatzes.
Da ein pO_2 von 100 Torr dem Gewebe bei einem Hb unter 8 g% nur wenig von Nutzen sein kann, bleibt der Ersatz geschlechtsspezifischen Blutes weiterhin die effektivste Behandlung eines schweren hämorrhagischen Schocks, solange man noch nicht auf stromafreie Sauerstoffträger zurückgreifen kann.
Dabei sollte die Aufhebung der im Schock anzutreffenden Minderperfusion mikrozirkulatorischer Bezirke und ein befriedigendes Herzzeitvolumen erreicht werden.

Bei der Therapie eines akuten Blutverlustes dürfte der Frischbluttransfusion und unter bestimmten Umständen der Autotransfusion die wesentlichste Bedeutung zukommen, da im Frischblut keine ausgeprägten Lagerungsschäden zu beobachten sind. Zudem besteht ein ausreichendes Angebot an Thrombozyten, Gerinnungsfaktoren und 2,3 DPG.

Um ein Auftreten von Gerinnungsstörungen nach Massivtransfusionen zuvor zukommen, sollten nach Empfehlungen des Schrifttums niedrige Heparindosen verabfolgt werden, da damit die normale Gerinnung nur wenig verzögert, die Aktivierung der endogenen Gerinnung jedoch wirksam blockiert werden kann.

Die rechtzeitige Gabe von Frischblut kann außerdem das Ausmaß der Gerinnungskomplikationen und damit einen weiteren Blutverlust deutlich senken (34, 174).

Eine frühzeitige Reinfusion ließ in unseren wie in den Wiggerschen (199) Experimenten eine Reihe von Versuchstieren überleben, während eine im späten Schockstadium durchgeführte Transfusion zu einem allmählichen Blutdruckabfall und zum Tod der Tiere führte.

Außerdem sollte Frischblut dann zur Anwendung kommen, wenn bereits eine größere Anzahl älterer Vollblutkonserven verabreicht worden ist (13, 55, 128).

Einzelne Blutkomponenten können heute isoliert gegeben werden, sind jedoch mit einem erhöhten Laboraufwand belastet und zudem nur beschränkt lagerbar.
Die Gabe einzelner Komponenten nimmt jedoch zu, obwohl die Schwierigkeit differentialdiagnostisch überlegender Ärzte darin besteht, welche Komponenten von Nutzen sein könnten.
Im Umkreis großer Blutbankzentren wird man leichter auf die einzelnen Fraktionen zurückgreifen können, während in peripher gelegenen Krankenhäusern die Frischbluttransfusion lebensrettend sein kann.
Auf die bekannten Gefahren einer Frischbluttransfusion muß jedoch hingewiesen werden.

Boyan (19) beobachtete nach Transfusion von kaltem Blut gehäuft Herzstillstände und erklärte sich dies mit den Hypothermie bedingten, verlangsamten Stoffwechselprozessen und damit verbundenen Metabolisierungsstörung des transfundierten Citrats, dessen Kardiotoxizität bekannt ist.

Es empfiehlt sich daher, auf Körpertemperatur angewärmtes Konservenblut zu verwenden.

In Blutkonserven treten außerdem nach 3-4 Tagen der Lagerung Aggregatbildungen auf, die nach Transfusion zu einer Verschlechterung der Mikrozirkulation beitragen können (82).

Die Gabe von 10 Tage altem Konservenblut im hämorrhagischen Schock führte in unseren Experimenten gehäuft zu einem pulmonalen Versagen, sofern die Tiere das Stadium der Irreversibilität erreichten.

Um ein Einschwemmen zahlreicher Mikroaggregate in die pulmonale Endstrombahn durch Verwendung alter Blutkonserven zu verhindern, ist es heute unabdingbar, Mikrofilter zu verwenden (10).

Die Vorteile einer Frischbluttransfusion sollten jedoch nicht durch Verwendung eines Mikrofilters aufgehoben werden.

Die Schockbehandlung sollte neben der symptomatischen Therapie die Gewährleistung des Erhaltungsstoffwechsels lebenswichtiger Organe beinhalten.

In unseren tierexperimentellen Untersuchungen fanden wir infolge einer peripheren Perfusionsstörung eine unzureichende Mobilisation unveresterter Fettsäuren aus dem Fettgewebe, um eine adäquate Energieversorgung im Schock zu gewährleisten.

Erst der protrahierte Schock mit Dilatation präkapillärer Sphinkteren und Ausschwemmung der UFS aus den Fettdepots führten zu einer erhöhten UFS-Konzentration im Blut.

Kashyap und Mitarbeiter (104) empfahlen daher bereits in der Frühphase die Gabe von α - Blockern (Phenoxybenzamin), um über eine erhöhte Freisetzung von UFS eine suffiziente Energieversorgung im Schock zu erreichen.

Ein Abfall der Phophatidkonzentration im Schock sowie die Zunahme der Triglyceride nach Massivtransfusionen deuteten in unseren Versuchen auf eine anhaltende hormonstimulierte Lipolyse und somit auf einen persistierenden Schockzustand hin.

Der hohe prozentuale Anteil eines pulmonalen Versagens sich im irreversiblen Schock befindlicher Tiere stellt die pathohistologischen Veränderungen der Lunge und ihre Genese in den Mittelpunkt des Schockgeschehens.

Während einige Autoren (136) keine funktionellen oder morphologischen Lungenschäden als Folge einer Massivtransfusion finden konnten, beobachteten andere ein interstitielles Lungenödem, Atelektasen und arteriovenöse Shuntbildungen infolge embolischer Verschlüsse (107, 108).

Somit ist es vorstellbar, daß die in unseren Experimenten gefundenen hohen UFS-Konzentrationen eine mögliche Schädigung im Bereich der Lungenendstrombahn hervorrufen, trotz ihrer Notwendigkeit für eine adäquate Energieversorgung im Schock zu sorgen.

Untersuchungen von Durst (54) lassen jedoch den Schluß zu, daß die intravital entstandenen posttraumatischen Fettembolien nicht allein durch eine enzymatisch induzierte Entemulgisierung der Plasmalipide entstehen oder Folge eines Fettmobilisationssyndroms auf dem Boden einer Lipolyse sind, sondern das Ergebnis einer Summation verschiedener pathogenetischer Faktoren.

Die Therapie und vor allem die Vorbeugung eines pulmonalen Versagens ist daher in der Behandlung der Komplikation eines Volumenmangels zu suchen. Auch Fuchsig (68) ist der Meinung, daß eine frühzeitige, kontrollierte Volumensubstitution das Auftreten eines pulmonalen Versagens verhindern kann.

Außerdem sei betont, daß die Wiederherstellung und Sicherung einer suffizienten Kreislauf- und Volumensituation die beste Azidosetherapie bedeutet.

Bei noch nicht vorhandener respiratorischen Schädigungen wirkt sich das im Konservenblut stark erhöhte pCO_2 und die niedrige Sauerstoffsättigung nur wenig aus, da die kompensatorisch wirksame Hyperventilation für eine rasche Abatmung sorgt.

Ein persistierender Schockzustand während und nach einer Massivtransfusion läßt jedoch eine bereits geschädigte Lungenfunktion vermuten (197).

Obwohl sich der pH-Wert im gelagerten Blut von Kaninchen vorwiegend infolge der Lactatproduktion der Erythrozyten innerhalb von 10 Tagen auf durchschnittlich 6,2 einstellt, ist ein pH-Abfall im Organismus nach einer Massivtransfusion weniger eine Transfusionsfolge, als ein Ausdruck einer körpereigenen metabolischen Azidose infolge der anhaltenden insuffizienten Gewbsperfusion im Schock.

Eine "Blindpufferung" nach Massivtransfusionen wird von den meisten Autoren abgelehnt (117, 140) wegen einer häufig überschießenden Alkalisierung und ihrer nachteiligen Konsequenzen vor allem für die Sauerstoffversorgung.

Vielmehr sollten gezielte Korrekturen anhand blutgasanalytischer Daten halbstündlich oder nach Empfehlung von Miller (139) und Howland (92) nach jeder 5. Konservenblutgabe erfolgen.

VI. Zusammenfassung

Die vorliegende tierexperimentelle Arbeit berichtet über Auswirkungen von Frischblut und 10 Tage gelagerten Konservenbluts auf die Hämodynamik, den Fettstoffwechsel und den Säure-Basen-Haushalt eines sich im hämorrhagischen Schock befindlichen Empfängerorganismus.

Die Ergebnisse verdeutlichen eine signifikant höhere Überlebenschance von Testtieren nach Frischbluttransfusion im Gegensatz zur Gabe von 10 Tage gelagerten Konservenbluts.

Während Frischblut die lipolytische Aktivität, erkenntlich an einer niedrigen UFS-Konzentration und sich den Normwerten nähernden weiteren Lipidparameter, deutlich herabsetzt, führt gelagertes Vollblut häufiger zu einer erhöhten Fettmobilisation als Ausdruck einer persistierenden Gewebshypoxie und damit verbundenen hormonstimulierten Lipolyse zur Deckung des Energiebedarfs im Schock.

Die Tierexperimente zeigen außerdem einen deutlichen Unterschied in den Auswirkungen von Frischblut und Konservenblut auf den Säure-Basen-Haushalt des Empfängerorganismus.

Während die Frischblutgabe eine schockbedingte metabolische Azidose günstiger beeinflußt, kommt es nach Massivtransfusion von gelagerten Vollblutkonserven häufig zum Fortbestehen und oftmals zur Intensivierung einer bereits bestehenden metabolischen Azidose im hämorrhagischen Schock.

VII. Literaturverzeichnis

1. AFFOLTER, H.: Zur Pathophysiologie des Schocks
Schweiz. med. Wschr. 102 (31) 1972

2. AEBERHARD, P. u. M. JENNY: Die Einwirkung massiver Kaltblutinfusion auf die Herztätigkeit beim Hund.
Langenbeck's Arch. klin. Chir. 315, 69-78 1966

3. ALBRITTON : Standard values in blood
National Research Council, Washington D.C. 1951

4. ALLGÖWER, M.: Schockpathogenese und ihre Differentialdiagnose
Der Chirurg 38 (3), 1967

5. ALLGÖWER, M. u. F. GRUBER: Die Rolle von Leber und Darm im Schock
Schweiz. med. Wschr. 95, 1087-95, 1965

6. ALLISON, S.P.: Some effects of anaesthesia and surgery on carbohydrate and fat metabolism.
Brit. J. Anaesth. 41, 1969

7. BAEZ, S.: Microcirculatory effects of anesthesia in shock.
In: Hershey, S.G.: Shock
Little, Brown & Co., Boston 1964

8. BALCERZAK, S.: Studies on the ability of stored blood to transport oxygen in vivo.
Adv. Exp. Med. Biol. 28, 479-94, 1972

9. BALLINGER, W.F. and H.E. COHN: The preservation of whole blood.
Surg. Gynec. Obstet. 112 (2), 411, 1961

10. BAXTER, C.R.: Shock and metabolism
Surg. Gynec. Obstet. 142, 216-9, 1976

11. BEECHER, H.K., SIMEONE, F.A., BURNETT, C.H. u. S.L. SHAPIRO: The internal state of severely wounded man on entry to the most forward hospital.
Surgery 22, 672, 1947

12. BERGENTZ, S.E.: Studies on the genesis of posttraumatic fat embolism.
Acta Chir. Scand. (Suppl) 282, 1961

13. BERGMANN, H.: Gefährdung von Spender und Empfänger durch Blutabnahme und Bluttransfusion. Infusionstherapie u. klin. Ernaehr. 4 (2), 84-6, 1977

14. BERMAN, I.R., MOSELY, R.V., DOTEY, D.B. and V.S. GUTIERREZ: Post-traumatic alkalosis in young men with combat injuries. Surg. Gynecol. Obstet. 133, 11, 1971

15. BERGMEYER, H.U.:Methode der enzymatischen Analyse Weinheim, Verlag Chemie 1970

16. BIRKE, G., CARLSON, L.A. and S.O. LILJEDAHL: Lipid metabolism and trauma. Act. med. scand. 178, 337-50, 1965

17. BOND, F.R., ZEPP, A., PEISSNER, C.C. and E.S. MANNING: Correlation between skeletal muscle free fatty acid extraction and vascular decompensation during hemorrhagic hypotension. Lipids, 14 (10), 842-7, 1979

18. BOWEN, J.C. u. W.H. FLEMING: Increased oxyhemoglobin affinity after transfusion of stored blood. Ann. Surg. 180, 760-64, 1974

19. BOYAN, C.P.: Cold or warmed blood for massive transfusion. Ann. Surg. 160, 282-86, 1964

20. BOYAN, C.P. and W.S. HOWLAND: Cardiac arrest and temperature of bank blood. J. Am. M. Ass. 183, 58-60, 1963

21. BRANDFONBRENER, M.: Effect of respiratory alkalosis on survival in hemorrhagic shock. Circ. Res. 21, 461-68, 1967

22. BRAUN, J.S.: Freie Fettsäuren im Serum II. Einfluß verschiedener Lagerungstemperaturen und Normalwerte Z. klin. Chem. u. klin. Biochem. 9, 387-90, 1971

23. BROGHAMMER, H.: Blutgasanalytische Untersuchungen von Plastikbeutelkonservenblut bei Verwendung von ACD und CAG- Stabilisator. Klin. Wschr. 44, 519, 1966

24. BRUNNER, P.: Morphologische Untersuchungen zur Ätiopathogenese und Eliminierung fettembolischer Blutgefäßverschlüsse. Med. Welt 28, 1211-14, 1977

25. BUHR, H.J., BRÜCKNER, U.B., MAIER, W.D., METZKER, M. MITTMANN, U. und U. REICHERT: Verlauf des pulmonalen Wasser- und Eiweißaustritts im protrahierten traumatisch-hämorrhagischen Schock. Heft z. Unfallheilkunde 138, 1979

26. BUNKER, J.P.: Metabolic effects of blood transfusion Anesthesiology 27, 446-55, 1966

27. BUNN, H.F. Hemoglobin function of stored blood J. clin. Invest. 48, 311-21, 1969

28. BURSTEIN, M. and J. SAMAILLE: La Presse Medicale 43, 974, 1958

29. CAREY, L.C.: Hemorrhagic shock Curr. Probl. Surg. 3-48, 1971

30. CAREY, L.C., CLOUTIER, C.T. and B.D. LOWERY: Blood suger and insulin response of humans in shock. Ann. Surg. 172, 345-50, 1970

31. CARLSON, L.A. and S.O. LILJEDAHL: Lipid metabolism and trauma I. Plasma and liver lipids during 24 hours after trauma with special reference to the effect of guanethidine. Acta med. Scand. 173, 25-34, 1963

32. CARLSON, L.A.: Mobilisation and Utilisation of lipids after trauma. In: Energy metabolism in trauma A Ciba Foundation Symposium, edited by Porter, R. & Knight, J. London 1970

33. CARLSON, L.A. and S.O. LILJEDAHL: Blood and tissue changes in the dog during and after excessive free fatty acid mobilisation. Acta med. Scand. 178, 81-102, 1965

34. CASE, R.B.: Intra-arterial and intravenous blood infusion in hemorrhagic shock. JAMA 152, 1953

35. CHIEN, S. and S. BILLIG: Effect of haemorrhage on cardiac output of sympathectomized dogs. Am. J. Physiol. 201 (=), 475, 1961

36. CLOUTIER, C.T.: Acid-base disturbance in hemorrhagic shock.
Arch. Surg. 98, 551, 1969

37. COLLINS, J.A.: Acid-base status of seriously wounded casualties.
II. Resuscitation with stored blood.
Ann. Surg. 173 (1), 6-18, 1971

38. COLLINS, J.A.: Problems associated with massive transfusion of stored blood.
Surgery 75, 274-95, 1974

39. COLLINS, J.A., GORDON, W.C., HUDSON, T.C. and R.W. IRVIN: Inapperent hypoxemia in casualities with wounded limbs: pulmonary fat embolism.
Ann. Surg. 167, 511, 1968

40. COOK, W.A.: Pulmonary changes in hemorrhagic shock.
Surgery 64, 85, 1968

41. CORAN, A.G., CRYER, P.E., HORWITZ, D.L. and C.M. HERMAN: The metabolism of fat and carbohydrate during hemorrhagic shock in the unanesthetized subhuman primate. Changes in serum levels of free fatty acids, total lipids, insulin and glucose.
Surgery 71, 465-70, 1971

42. CORAN, A.G.: Fat and carbohydrate metabolism during hemorrhagic shock in the unanesthetized baboon
Surg. Forum 22, 9-10, 1971

43. DARBY, T.D.: Acidosis and blood epinephrine levels in hemorrhagic hypotension.
Am. journal of physiol. 206, 1281-84, 196

44. DAS, P., QIDWAI, K.A. and S.N. SINHA: Some haemodynamic and biochemical changes at the onset of irreversibility in experimental hemorrhagic shock.
Indian J. Med. Res. 61, 117-27, 1973

45. DAS, P. and D.R. SINGH: Pulmonary fat deposition in advanced hemorrhagic shock.
Indian J. Med. Res. 64 (4), 609-12, 1976

46. DAWSON, R.B.: The hemoglobin function of blood stored at 4 °C in ACD and CPD
Clin. Res. 17, 323, 1969

47. DEDICHEN, H.: Hemodynamic changes in experimental hemorrhagic shock.
Acta Chir. Scand. 138, 129-41, 1972

48. DOLE, V.P.: A relation between non-esterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose.
J. clin. Invest. 35, 150-55, 1956

49. DOLE, V.P.: The significance of nonesterified fatty acids in plasma.
A.M.A. Arch. Int. Med. 101, 1005-08 1958

50. DRECHSEL, U. u. P. LAWIN: Komplikationen nach großen Konservenblut-Transfusionen und ihre Behandlung
Münch. Med. Wschr. 105 (46), 2275, 1963

51. DRUCKER, W.R.: The influence of hypothermia on metabolism during hemorrhagic shock.
Surg. forum Chicago 11, 1960

52. DRUCKER, W.R.: Metabolic aspects of hemorrhagic shock. 1. Changes in intermediary metabolism during hemorrhage and repletion of blood.
Surgical forum Chicago 9, 1959

53. DUNCOMBE, W.G.: The colorimetric micro-determination of non-esterified fatty acids in plasma.
Clin. Chim. Acta. 9, 122-25, 1964

54. DURST, J.: Posttraumatische Fettembolie
Fortschritte Med. 91 (12), 537-40, 1973

55. ECKART, J. u. H. SCHAAF: Probleme bei der Massivtransfusion Infusionstherapie 5, 346-52, 1978

56. EGGSTEIN, M. u. F.H. KREUTZ: Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blut, Serum und Gewebe.
Klin. Wschr. 44, 262-67, 1966

57. EHRLICH, F.E., KRAMER, S.G. and E. WATKINS JR.: An experimental shock model simulating clinical hemorrhagic shock.
Surg. Gynecol. Obstet. 129, 1173, 1969

58. ELMENDORFF, H.: Über den Abbau der Plasmalipide in Blutkonserven
Blut, Band 10, 61-67, 1964

59. ENGEL, F.C.: Biochemical studies on shock III. The role of the liver and the hepatic circulation in the metabolic changes during hemorrhagic shock in the rat and the cat. Journal of Exp. Med. 79, 108, 1944

60. FARAGO, G., LEVENE, R.A. and W.R. DRUCKER: Free fatty acid mobilisation during hemorrhage shock. Proc. Central Soc. Clin. Res. 43, 92 1970

61. FARAGO, G.: Availability of lipid for energy metabolism during hypovolemia. Surg. Forum 22, 7-9, 1971

62. FARNEBO, L.O., FREDHOLM, B.B., HAMBERGER, B., HJEMDAHL, P and L. WESTMAN: Cyclic AMP and metabolic substrates in hemorrhagic shock of the rat. Acta Chir. Scand. 143, 9-14, 1977

63. FERLINZ, R.: Blood gas analysis Med. Monatsschr. 26, 255-60, 1972

64. FINE, J.: Vergleich verschiedener Formen des experimentellen Schocks. In: Schock - Ciba Symposium 1962

65. FREDHOLM, B.B.: The effect of lactate in canine subcutaneous adipose tissue in situ. Acta Physiol. Scand. 81, 110, 1971

66. FREDRICKSON, D.S. and R.S. GORDON: Transport of fatty acids. Physiol. Rev. 38, 585-630, 1958

67. FUCHSIG, P.: Indikation zur Transfusion von Blut und Blutbestandteilen im Schock. In: Lindenschmidt, Th. Schockbehandlung Thieme Verlag, Stuttgart 1971

68. FUCHSIG, P.: Neue Erkenntnisse in Pathogenese und Therapie der Fettembolie. Langenbeck`s Arch. klin. Chir. 316, 243, 1966

69. GANDRY, P.L., DUFFY, C. and D. JOSEPH: The pH and hydrogen ion content of stored ACD-blood. Anaesth. Intens. Care 2, 247-50, 1974

70. GERSMEYER & YASARGIL: Schock und Kollaps- Fibel
G. Thieme Verlag, Stuttgart 1970

71. GERST, P.H.: the effects of hemorrhage on pulmonary circulation and respiratory gas exchange.
J. clin. Invest. 38, 524, 1959

72. GIBSON, J.G.: The influence of extracellular factors involved in the collection of blood in ACD on maintenance of red cell viability during refrigerated blood storage.
Am. J. clin. Path. 26, 855, 1956

73. GOLDEN, G.T.: The interpretation of arterial blood gases: a concise guide for clinicians.
South. Med. J. 66, 1973

74. GORDON, R.S.: Unesterified fatty acid in human blood plasma.
II. The transport function of un-esterified fatty acid.
Journal of clin Invest. 36 (1), 810
1957

75. GRUBER, U.F.: Blutersatz
Berlin-Heidelberg-New York, Springer
1968

76. HAIDER, W., BAUM, M., BENZER, H. und F. LACKNER: Ablauf der Lungenveränderungen im posttraumatischen Schock
Anaesthesist 23, 129, 1974

77. HARDAWAY, R.M.: Studies on pH changes in endotoxin and hemorrhagic shock.
J. Surg. Res. 1, 278, 1961

78. HARDAWAY, R.M.: In: Clinical management of shock surgical and medical. Charles C. Thomas, Spring Field, Illinois, USA
1968

79. HARDAWAY, R.M.: Treatment of shock
Compr. Ther. 5, 14-25, 1979

80. HARRFELDT, M.: Begriff, allgemeine Problematik und Statistik der Fettembolie
In: Bericht über die unfallmedizinische Tagung in Augsburg am 29/30. Sept. 1973
Heft 18 Hauptverband gewerbl. BG

81. HEBOLD, G.: Standard values in whole blood and serum of rabbits.
Arzneim. Forsch. 23, 1973

82. HEIM, W. u. R. SIEWERT: Indikation zur Frischbluttransfusion
Der Chirurg 38, 3, 1967

83. HEISLER, N. u. R. SCHORER: Eine graphische Darstellungsweise des Säure-Basen Haushaltes zur quantitativen Therapie seiner Störungen.
Anaesth. 19, 93-101, 1970

84. HILLMANN, J.W. and V.S. LEQUIRE: Lipid metabolism and fat embolism after trauma.
The contribution of serum lipoproteins to embolic fat.
Surg. Forum 19, 465-7, 1968

85. HJEMDAHL, P.: Studies on the antilipolytic effect of acidosis
Acta Physiol. Scand. (Suppl) 434, I 1976

86. HJEMDAHL, P. and B.B. FREDHOLM: Influence of adipose tissue blood flow on the lipolytic response to circulating noradrenaline at normal and reduced pH.
Acta Physiol. Scand. 98, 74, 1976

87. HOCHREIN, H.: Der Schock und seine Behandlung bei internen Krankheitsbildern
Med. Klinik 65, 1, 1970

88. HÖGMANN, C.F.: Oxygen affinity of stored blood.
Acta Anaesthesiol. Scand. (Suppl) 45, 53-61, 1971

89. HOTTENROTT, CH., BRAZIER, J., COOPER, N., MALONEY, J.V. and G. BUCKBERG: Myokardiale Intoxikation durch massive Citrat-Blut Transfusion.
Anaesthesiologie u. Wiederbelebung Vol. 90, p. 356 Springer Berlin-Heidelberg-New York 1975

90. HOWLAND, W.S. and O. SCHWEIZER: Increased carbon dioxide tension as a factor in the acidity of bank-blood.
Surg. Gynecol. Obstet. 115, 599-608 1962

91. HOWLAND, W.S. and O. SCHWEIZER: Physiologic compensation for storage lesion of bank blood.
Anesth. and Analg. 44, 8-12, 1965

92. HOWLAND, W.S., SCHWEIZER, O. and C.P. BOYAN: The effect of buffering on the mortality of massive blood replacement. Surg. Gynecol. Obstet. 121, 777-82, 1965

93. HUGGINS, C.E.: The best blood for transfusion. Med. World News Oct. 8, p.48, 1971

94. HUTH, K.: Veränderungen der Blutfette bei verschiedenen Schockmodellen Med. Welt 22, Heft 29/30, 1971

95. HUTH, K.: Die posttraumatische Hyperlipämie bei der experimentellen Fettembolie. In: Zimmermann/Staib: Schock, Stoffwechselveränderungen u. Therapie Stuttgart, F.K. Schattauer 1971

96. HUTSCHENREITER, S.: Entstehung und Behandlung einer experimentellen Fettembolie. In: Zimmermann/Staib: Schock, Stoffwechselveränderungen u. Therapie Stuttgart, F.K. Schattauer 1971

97. JACOBSON, E.D.: A physiologic approach to shock. The New Engl, J. of Med. 11, 834, 1968

98. JOHNSON, S.R. and J. SVANBORG: Investigations with regards to the so called fat embolism. Ann. Surg. 144, 145-51, 1956

99. JOHNSON, S.R. and C.B. WADSTRÖM: Serum fat in tourniquet shock. Scand. J. clin. and Lab. Invest. 8, 323-28, 1956

100. JONES, C.E.: Cause effect relationship between oxygen deficit and irreversible hemorrhagic shock. Surg. of Gynecol. and Obstet. 127, 93, 1968

101. JUNGER, H.: Bluttransfusion und Empfängerorganismus Georg Thieme Verlag Stgt. 1977

102. JUST, O.H.: Genese und Therapie des Schocks Thieme Verlag, Stuttgart 1965

103. JUST, O.H.: Ursachen und Klinik des Schocks In: Lindenschmidt, Th: Schockbehandlung, Thieme Verlag, Stgt. 1971

104. KASHYAP, M.L., TAY, J.S.L., SOTHY, S.P. and J.A. MORRISON: Role of adipose tissue in free fatty acid metabolism in hemorrhagic hypotension and shock. Metabolism 24 (7), 855-60, 1975

105. KIM, S.I., DESAI, J.M. and W.C. SHOEMAKER: Sequential respiratory changes in an experimental haemorrhagic shock preparation designed to simulate clinical shock. Ann. Surg. 170, 166, 1969

106. KING, J.A.C.: The metabolic effect of hemorrhagic shock on preexisting respiratory alkalosis. Surg. Forum 19, 40, 1968

107. KINNEY, J.M.: Störungen der Sauerstoffversorgung In: Zimmermann/Staib: Schock, Stoffwechselveränderungen u. Therapie Stgt. F.K. Schattauer 1971

108. KIRCHHEIM, H.: Säure-Basen Veränderungen im standardisierten haemorrhagischen Schock. Pflügers Arch. ges. Physiol. 295, 293 1967

109. KIRCHNER, E.: Bluttransfusion und Schocktherapie Langenbeck's Archiv f. clin. Chir. 1965

110. KOPRIVA, C.J., RATLIFF, J.L., FLECHTER, J.R., FORTIER, N.L. and C.R. VALERI: Biochemical and hematological changes associated with massive transfusion of ACD-blood in severely injured combat casualties. Ann. Surg. 176, 585-589, 1972

111. KOVÁCH, A.G.B.: Metabolic changes in hemorrhagic shock Advances in Exp. Med. and Biol. Vol.23, 1972

112. KOVÁCH, A.G.B., ROSELL, S., SÁNDOR, P., KOLTAY, E., KOVÁCH, E. and N. TOMKA: Blood flow, oxygen consumption, and free fatty acid release in subcutaneous adipose tissue during hemorrhagic shock in control and phenoxybenzamine-treated dogs. Circ. Res. 26, 733-41, 1970

113. KOX, W., SCHINDLER, H.G. u. E. BRUG: Biochemische und histologische Veränderungen nach Trauma und Schock. Tierexperimentelle Untersuchungen zur Pathogenese des akuten Lungenversagens und der sogenannten Fettembolie. H. z. Unfallheilkunde 138, 272-5, 1979

114. LABORIT, H., WEBER, B. et C. BARON: Etude expérimental des perturbations metabolique du choc hémorregique irréversible et de leur correction thérapeutic. Agressologie 7, (4), 395-425, 1966

115. LABORIT, H., WEBER, B., ORNELLAS, M.-R. et C. BARON: Etude pharmacologique de la dihydroxy-acétone. Conséquences thérapeutiques Agressologie 7, (6), 581-95, 1966

116. LAHDENSUU, M.: Studies on phospholipid metabolism in the lung and alveolar surfactant in experimental traumatic and haemorrhagic shock. Ann. Chir. Gynaecol. Fenn. 60 245-52, 1971

117. LAWSON, N.W., BUTLER, G.H. and C.T. RAY: Alkalosis and cardiac arrhythmias Anesth. Analg. 52, 951, 1973

118. LEANDOER, L.: Fibrinogen after massive hemorrhage Acta Chir. Scand. (Suppl) 360, 1968

119. LEVENSON, S.M.: Nutritional and metabolism aspects of shock. Fed. Proc. (no.2) (Suppl.9) 20, 99-140, 1961

120. LEVENSON, S.M.: Metabolic aspects of shock. J.A.M.A. 181, 874-77, 1963

121. LILLEHEI, R.C., LONGERBEAM, J.K., BLOCK, J.H. and W.G. MANAX: The modern treatment of shock based on physiologic principles. Clin. Pharmacol. Ther. 5, 63, 1964

122. LINDENSCHMIDT, TH.: Schockbehandlung Thieme Verlag, Stuttgart 1971

123. LITWIN, M.S!: Metabolic alkalosis following massive transfusion Surgery 45, 805-13, 1959

124. LOHNINGER, A.: Fettsäuremuster der Lipidfraktionen im Blut. Teil I: Polytraumatisierte Patienten.
Med. Welt 27, 870-77, 1976

125. LONGERBEAM, J.K., LILLEHEI, R.C., SCOTT, W.R. and J.C. ROSENBERG: Visceral factors in shock.
J.A.M.A., 181, 878-83, 1962

126. LÖZSA, F.: Sex difference and seasonal variations of the serum total lipid and cholesterol levels of normal rabbits.
Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. 42, 1-11, 1972

127. MACKENZIE, C.G., MACKENZIE, J.B. and O.K. REISS: Rapid colorimetric micromethod for free fatty acids.
J. Lipid Res. 8, 589, 1967

128. MALZ, H. u. H. ZÖCKLER: Probleme bei Massivtransfusionen
Anaesth. Inform. 14, 16, 1974

129. MANCA, P.: Study on the behavior of certain biochemical parameters in the syndromes of arterial Hypotension. IV. Plasma level of non-esterified fatty acids during hemorrhagic shock.
Calt. Farmacogn, Univ. Sassari Settimana med. 60 (10), 589-92, 1972

130. MATTHES, M., KLEIME, N. u. H. ENGBRING: Untersuchungen über Schädigungen von Blutkonserven durch Veränderungen der Temperatur während der Lagerung und des Transportes von Blutkonserven.
Med. Welt 10, 490-94, 1964

131. MAYS, E.T.: The effect of surgical stress on plasma free fatty acids.
J. Surg. Res. 10, 315, 1970

132. MC CONN, R. and J.B. DERRICK: The respiratory function of blood transfusion and blood storage.
Anesthesiology 36, 119, 1972

133. MC NAMARA, J.J.: Lipid metabolism after trauma. Role in the pathogenesis of fat embolism.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 63, 968-72, 1972

134. MENG, H.C.: Changes in lipid metabolism under stress. In: Lang, K.: Stoffwechsel: Pathophysiol. Grundl. d. Intensivtherapie
Anaesth. u. Wiederbel. 58, 66-80, 1971

135. MESSMER, K. u. W. BRENDEL: Pathophysiologische Aspekte des hypovolämischen, kardiogenen und bakteriotoxischen Schocks.
Med. Welt 22, Heft 29/30 1971

136. MEYERS, J.R., MEYER, J.S. and A.E. BAUE: Does hemorrhagic shock damage the lung?
J. Trauma 13, 509-19, 1973

137. MIGONE, L.: Metabolische Aspekte des Schocks.
In: "Schock" - Pathogenesis and Therapy (Ciba Symposium 1962)
Bock, K.D. Ed. Academic Press. Inc.
New York 1962

138. MILLER, R.D., TONG, M.J. and T.O. ROBBINS: Effects of massive transfusion of blood on acid-base balance.
J.A.M.A. 216, 1762-65, 1971

139. MILLER, R.D.: Complications of massive blood transfusions.
Anesthesiology 39, 82, 1973

140. MITTERMAYER, C., PFRIEME, B., VOGEL, W. u. W.E. ZIMMERMANN: Funktionelle morphologische Veränderungen der Lunge im Schock.
Langenbeck´s Arch. 329, 664, 1971

141. MOHN, J.R.: The effect of acidosis on sympathicoadrenal stimulation
J.A.M.A. 197, 1966

142. MOLLISON, P.L.: Blood transfusion in clinical medicine. ed. 5, London 1972, Oxford Blackwell Scientific Publications

143. MOYLAN, J.A. and M.E. EVENSON: Diagnosis and Treatment of fat embolism.
Amer. Rev. Med. 28, 85-90, 1977

144. MÜHLFELLNER, O.: Über die Haltbarkeit von Plasmalipiden unter verschiedenen Lagerungsbedingungen.
Z. klin. Chem. 10, 37, 1972

145. MUHAMMAD, A.H., KUNICKI, T.J. and R.H. ASTER: Lipid composition of freshly prepared and stored platelet concentrates. Blood 55, (1), 124-30, 1980

146. NELSON, G.J.: Blood lipids and lipoproteins quantitation, composition and metabolism. edited by Gary, J. and Nelson N.Y. Witey-Interscience 1972

147. NIELSON, P.A. and N.J. SECHER: Blood flow in adipose tissue and skeletal muscle during hemorrhagic shock in heparinized dogs. Life Sci. (I) 9, 75-82, 1970

148. OESTERN, H.J., BARTELS, H., HEMPELMANN, G. u. O. TRENTZ: Hämodynamische und elektronenmikroskopische Lungenfrühveränderungen im traumatischen Schock. H. z. Unfallheilkunde 138, 269-72, 1979

149. ÖSTERUD, A.: Einige Gedanken über die Transfusion von großen Blutmengen. Anaesthesist 18, 208, 1969

150. O´RIORDON, J.P.: Scientific advances in transfusion J. of Irish Med. Ass. Vol. 66 (2), 27, 1973

151. OYARZ´UN, M. and G. VERGARA: Surface activity of pulmonary alveolar lipids from dogs subjected to hemorrhagic shock (letter). Acta Physiol. Lat. AM. 26 (2), 157-9 1977

152. PELTIER, L.F.: Fat embolim. A current concept. Clin. Orthop. 66, 241, 1969

153. PFLÜGER, H.: Schock und Schocktherapie Wiss. Inform. Fresenius 6, 1972

154. PIETTE, C.: Hematologic modification during significant acute hemorrhage in rabbit. Ann. Pharm. Fr. 30, 725-33, 1972

155. PRINTEN, K.J., KEEFE, W.E. and E. FOSTER: Fluxes in serum glucose and free fatty acid in early endotoxemia and hemorrhage. Surg. Gynecol. Obstet. 138, 686-88, 1974

156. RANDLE, P.J., GARLAND, P.B., HALES, C.N. and E.A. NEWSHOLME: The Glucose Fatty-Acid Cycle
The Lancet 284 (Vol.I), 785, 1963

157. REISSIGL, H.: Praxis der Flüssigkeitstherapie
2. Aufl. Urban & Schwarzenberg
München 1968

158. ROBINSON, D.S.: Plasma triglyceride metabolism
J. Clin. Pathol. 26 (Suppl. 5), 5-10, 1973

159. ROKKANEN, P.: Traumatic and haemorrhagic shock in rabbits.
Ann. Chir. Gynaecol. Fenn 60, 224-34 1971

160. ROSELL, S.: Release of free fatty acids from subcutaneous adipose tissue in dogs following sympathetic nerve stimulation.
Acta Physiol. Scand. 67, 343, 1966

161. ROSELL, S., SANDOR, P. and A.G.B. KOVACH: Adipose tissue and hemorrhagic shock
Adv. exp. med. Biol. 33, 323, 1973

162. RUDOLPH, P.: Das Verhalten des Fettstoffwechsels während Thiopental-Lachgas und Halothannarkose sowie Neurolept-analgesie.
Z. prakt. Anästh. 7, 1972

163. RUSH, B.F.: Treatment of experimental shock. Comparison of the effect of nor-epinephine, Dibenzyline, dextran, whole blood and balanced saline solutions.
Surgery 61, 1967

164. RUSH, B.F.: Shock and metabolism
Surg. Gynecol. Obstet. 138, 215-7, 1974

165. SCHECHTER, D.C.: Extracellular changes in stored blood.
Archives of Surgery 84, 1962

166. SCHNEIDER, W., FABIAN, V. u. V. FEINE: Die Überlebens-zeit bis zu 48 Stunden alter Thrombo-zyten.
Vortrag auf d. Tagung d. Gesellschaft für Bluttransfusion in Berlin 1974

167. SCHULTIS, K.: Veränderungen im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel nach Operationen und Traumata.
Habilitationsschrift, Gießen 1970

168. SCHUMER, W.: Metabolism of the fat-cell in low-flow states.
J.S. Res. 6, 254, 1966

169. SCHWEIZER, O. and W,S. HOWLAND: Potassium levels, azid-base balance and massive blood replacement.
Anesthesiol. 23, 735, 1962

170. SCHWEIZER, O. and W.S. HOWLAND: The effect of citrated bank blood on acid-base balance.
Surg. Gynecol. Obstet. 114, 90-96, 1962

171. SCHWEIZER, O. and W.S. HOWLAND: Disturbances in acid-base balances during major surgery.
Anaesthesiology 24, 158-67, 1963

172. SCHWEIZER, O. and W.S. HOWLAND: Metabolic changes associated with hemorrhagic shock.
Anesth. and Analg. 43, 420-32, 1964

173. SEALY, W.C., OGINO, S., LESAGE, A.M. and W.G. YOUNG: Functional and structural changes in the lung in haemorrhagic shock.
Surg. Gynecol. Obstet. 122, 754, 1966

174. SEIDL, S.: Die Indikation zur Transfusion von Frischblut.
Dt. Med. Wschr. 94, 388, 1969

175. SELKURT, E.E.: Critical analysis of experimental hemorrhagic shock models.
Fed. Proced. Vol. 20 (2), 1961

176. SELMONOSKY, C.A.: The role of acidosis in the irreversibility of experimental hemorrhagic shock.
J. Surg. Res. 1, 491, 1963

177. SHOEMAKER, W.C.: Shock - chemistry, physiology and therapy
Springfield III, Thomas 1967

178. SIMEONE, F.A.: Critical analysis of models for the study of experimental shock.
Fed. Proc. Vol. 20 (2), 1961

179. SOMMERKAMP, H.: Veränderungen des Säure-Basen Haushalts im Schock.
In: Zimmermann/Staib: Schock, Stoffwechselveränderungen und Therapie.
Stuttgart, F.K. Schattauer 1970

180. SOMMERKAMP, H.: Untersuchungen an Blutkonserven: Blutgase und Elektrolyte.
Klin. Wschr. 40, 298-303, 1962

181. SPECTOR, A.A.: J. Lipid Res. 10, 207, 1969

182. SPITZER, J.A. and J.J. SPITZER: Plasma lipid changes during hemorrhage and shock.
J. Trauma 12, 898-902, 1972

183. SPITZER, J.A. and J.J. SPITZER: Hemorrhagic lipemia: a derangement of fat metabolism.
J. Lab. Clin. Med. 46, 461, 1955

184. SPITZER, J.J., WEIMER, R. and E.H. WOLF: Non-esterified fatty acid (FFA) metabolism following severe hemorrhage in the conscious dog.
Adv. exp. Med. Biol. 33, 321, 1973

185. STOECKEL, H. u. B. STOBER: Zur Problematik der Massivtransfusion mit ACD-Blut.
Z. Prakt. Anaesth. u. Wiederbelebung 5, 238-51, 1970

186. STONER, H.B. and J. MATTHEWS: Studies on the mechanism of shock. Fat mobilisation after injury.
Br. J. Exp. Pathol. 48, 58, 1967

187. STREMMEL, W.: Über Veränderungen des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels durch Ganzkörperperfusion.
Langenbeck´s Arch. Chir. 329, 1971

188. STUNKAT, R.: Veränderungen des Lipidstoffwechsels während und nach Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine.
Die Med. Welt, Sonderdruck 1974

189. SZABÓ , G.: The syndrom of fat embolism.
J. clin. Path. (Suppl) 23, 123-31, 1970

190. TOBEY, R.E.: Pulmonary gas exchange following hemorrhagic shock and massive blood transfusion in the baboon.
Ann. Surg. 179, 316-21, 1974

191. VALTIS, D.J. and A.C. KENNEDY: Defective gas transport function of stored red blood cells.
Lancet 1, 119-24, 1954

192. VERAGUT, U.P.: Metabolische Veränderungen im Schock.
Verh. Dtsch. Ges. Inn.Med. 77, 1239-43, 1971

193. WADSTRÖM, L.B.: Effect of trauma on plasma lipids. An experimental study in the rat.
Acta chir. Scand. 115, 406-16, 1958

194. WADSTRÖM, L.B.: Changes in the concentration of unesterified fatty acids, glycerides and phospholipids in human plasma following operation.
Acta chir. Scand. 116, 167, 1959

195. WARNER, W.A.: Release of F.F.A. following trauma.
J. Trauma 9, 692, 1969

196. WATSON, D.: A simple method for the determination of serum cholesterol.
Clin. chim. Acta 5, 637-43, 1960

197, WENDT, M., LAWIN, P. u. E. GÖTZ: Therapeutische Probleme nach massiven Bluttransfusionen.
Infusionstherapie 6, 325-29, 1979

198. WERLE, E.: Schock
Ber. Ges. Inn. Med. 7, 1970

199. WIGGERS, C.J.: Physiology of shock
New York: The Commonwealth Fund 1950
Harvard University Press, Cambridge, Mass., USA

200. WILSON, R.F.: Eight years of experience with massive blood transfusion.
J. Trauma 11, 275, 1971

201. WISE, W., HEAD, L.R., MORSE, M. and J.G. ALLEN: The physiologic effects of acute anemia produced by the replacement of serial hemorrhages with dextran, plasma and whole blood.
Surg. Forum 8, 18-22, 1958

202. ZIMMERMANN, W.E.: Pathophysiologie der Atmung und des Säure-Basen Haushaltes.
In: Just, O.K.: Genese u. Therapie des haemorrhagischen Schocks.
Stuttgart 1966 S. 115-27

203. ZIMMERMANN, W.E., MITTERMAYER, CH., VOGEL, W., BIRZLE, H., HIRSCHAUER, M. u. D. BÖTTCHER: Die Auswirkungen der pulmonalen Fettembolie auf die Lungenfunktion.
In: Weimers/Scholler: Lungenveränderungen bei Langzeitbeatmung.
Thieme, Stuttgart 1973 S. 265

204. ZÖLLNER, N. u. K. KIRSCH: On the quantitative determination of lipids (micromethod) by means of the general sulfophosphovanillin reaction of many natural lipids (all known plasma lipids)
Z. ges. exp. Med. 135, 545-62, 1962

205. ZWEIFACH, B.W.: Shock - In: Annual Review of Physiology Vol X, 1948

Herrn Prof. Dr. med. H. Junger danke
ich für die Überlassung des Themas
und für die Unterstützung und Beratung
beim experimentellen und theoretischen
Teil der Arbeit.
Frau Wundt und Mitarbeitern danke ich
für die technische Hilfe im Labor.

Lebenslauf

Am 4.5.1949 wurde ich, Peter Krumrey, als Sohn des Realschulrektors Gerhard Krumrey und seiner Ehefrau Ernestine, geb. Kratschmann, in Heidelberg geboren.

Nach Besuch der Grundschule legte ich 1968 am Keplergymnasium in Tübingen die Reifeprüfung ab, nachdem ich zwischenzeitlich an einer amerikanischen high school ein Abschlußexamen erwarb.

Nach meiner Wehrpflichtszeit studierte ich Medizin an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen und legte am 13. Dezember 1976 das Staatsexamen ab.

Meine Medizinalassistentenzeit verbrachte ich am Krankenhaus in Neuenbürg, an der Ludolf-Krehl-Klinik in Heidelberg und an der Landesfrauenklinik in Stuttgart.

Seit April 1978 durchlaufe ich mehrere Fachabteilungen am Kreiskrankenhaus in Nagold, wo ich zur Zeit auf der chirurgischen Abteilung beschäftigt bin.
Mein Ziel ist es, zunächst die Weiterbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin zu beenden.